

# **Rhodium-katalysierte asymmetrische 1,4-Addition von Arylnukleophilen an $\alpha,\beta$ -ungesättigte *N*-Tosylketimine**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.)

dem

Fachbereich Chemie der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

**Sandra Gebhardt, M. Sc.**

aus Gießen

Marburg, 2016



Die vorliegende Dissertation entstand in der Zeit von Juli 2012 bis November 2016 am Fachbereich Chemie der Philipps-Universität in der Arbeitsgruppe und unter Leitung von Herrn Prof. Dr. Paultheo von Zezschwitz.

Vom Fachbereich Chemie der Philipps-Universität Marburg (Hochschulkennziffer 1180) als Dissertation angenommen am .....

Erstgutachter: Prof. Dr. Paultheo von Zezschwitz

Zweitgutachter: Prof. Dr. Gerhard Hilt

Einreichungstermin: .....

Prüfungstermin: .....





*Für Michael*



# Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis .....	I
Abkürzungsverzeichnis .....	III
Summary.....	V
A. Einleitung – Asymmetrische 1,4-Addition von Arylmetallnukleophilen.....	1
I.1 1,2- versus 1,4-Addition .....	1
I.2 Kupfer-katalysierte asymmetrische 1,4-Additionen .....	2
I.3 Palladium-katalysierte 1,4-Addition .....	7
I.4 Ein Meilenstein in der 1,4-Addition – Die Hayashi-Miyaura-Reaktion.....	11
I.5 Zwischenfazit zu den Übergangsmetallen .....	20
I.6 Metallkatalysierte asymmetrische Addition von Arylnukleophilen an Ald- und Ketimine.....	21
B. Aufgabenstellung .....	26
C. Hauptteil.....	27
I. Darstellung aktivierter Ketimine .....	27
II. Rhodium-katalysierte asymmetrische 1,4-Addition an $\alpha,\beta$ -ungesättigte Imine und nachfolgende diastereoselektive Reduktion.....	42
II.1 1,4-Additionen von Arylnukleophilen an Cyclohex-2-enon-basierte <i>N</i> -Tosylimine .....	42
II.2 1,4-Additionen von Arylnukleophilen an Cyclopent-2-enon basierte <i>N</i> -Tosylimine .....	52
II.3 1,4-Additionen an das Cyclohept-2-enon-basierte <i>N</i> -Tosylimin.....	58
II.4 1,4-Additionen an das Chalkon-basierte <i>N</i> -Tosylimin .....	60
II.5 Untersuchungen zu weiteren <i>N</i> -ständigen elektronenziehenden Gruppen .....	64
II.6 Synthese von 3,5-Cyclohexylamiden .....	69
II.7 Untersuchungen zur Verwendung anderer Metallorganyle und Liganden in der Rhodium-katalysierten asymmetrischen 1,4-Addition.....	75
II.8 Weiterführende Untersuchungen zur enantioselektiven Rhodium-katalysierten 1,2-Addition von Aluminiumorganylen.....	87
III. Darstellung von 3-Aminocyclohexancarbonsäuren.....	93

IV. Untersuchungen zur Reaktivität der nach der 1,4-Addition erhaltenen Enamide.....	102
V. Aza-Claisen-Umlagerung .....	123
D. Zusammenfassung und Ausblick .....	128
E. Experimenteller Teil.....	137
I. General Part.....	137
II. Experiments According to Chapter C.I. ....	139
III. Experiments According to Chapter C.II. ....	144
IV. Experiments According to Chapter C.III. ....	172
V. Experiments According to Chapter C.IV. ....	180
VI. Experiments According to Chapter C.V. ....	196
F. Literaturverzeichnis .....	199
G. Spektrenanhang .....	217
H. Kristallographische Daten.....	255

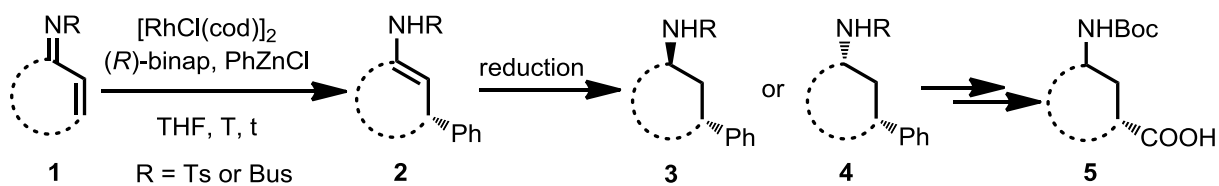
## Abkürzungsverzeichnis

Äq.	Äquivalent(e)
Binap	2,2'-Bis-(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
Bus	<i>tert</i> -Butylsulfonyl; Busyl
Chiraphos	2,3-Bis-(diphenylphosphino)butan
cod	Cycloocta-1,5-dien
DC	Dünnschichtchromatographie
DIPAMP	1,2-Bis-[(2-methoxyphenyl)(phenylphosphino)]ethan
DPEN	1,2-Diphenylethylendiamin
<i>dr</i>	diastereomeric ratio; Diastereomerenverhältnis
<i>ee</i>	enantiomeric excess; Enantiomerenüberschuss
GC	Gaschromatographie
HSAB	hard and soft acids and bases; harte and weiche Säuren und Basen
HOMO	highest occupied molecular orbital; höchstes besetztes Molekülorbital
HPLC	high performance liquid chromatography, Hochdruckflüssigkeitschromatographie
IR	Infrarot
LUMO	lowest unoccupied molecular orbital; niedrigstes unbesetztes Molekülorbital
MeO-F <sub>12</sub> -BIPHEP	(6,6'-Dimethoxybiphenyl-2,2'-diyl)-bis-[bis-(3,4,5-trifluorphenyl)-phosphin]
$\mu$ w	Mikrowellenstrahlung
n.b.	nicht bestimmt
NHC	<i>N</i> -heterocyclisches Carben
NMR	nuclear magnetic resonance, Kernspinresonanz
NOESY	nuclear Overhauser enhancement spectroscopy
PS-PEG	Polystyrol-Poly(ethylenglykol)

QuinoxP	2,3-Bis( <i>tert</i> -butylmethylphosphino)quinoxalin
RT	room temperature, Raumtemperatur
SegPhos	5,5'-Bis(diphenylphosphino)-4,4'-bi-1,3-benzodioxol
<i>p</i> Ts	<i>para</i> -Tolylsulfonyl
TADDOL	2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4,5-bis-diphenylmethanol
TARTROL	2,3-Dimethoxy-2,3-dimethyl-1,4-dioxan-5,6-bis-diphenylmethanol
ü.N.	über Nacht
Bpy	2,2'-Bipyridin

## Summary

The conjugate addition of carbon nucleophiles is one of the most important reactions for carbon-carbon bond formation. Discovered in 1997, the rhodium-catalyzed 1,4-addition of aryl nucleophiles is a very prominent example of such a reaction and can be performed with various  $\alpha,\beta$ -unsaturated electrophiles. Based on the results from my own master thesis, a method was developed for using various substituted  $\alpha,\beta$ -unsaturated *N*-tosyl imines in the rhodium-catalyzed 1,4-addition of arylzinc halides. The enamides **2**, obtained after aqueous work-up, are sensitive towards chromatography and have therefore been converted into stable amides by reduction. By proper selection of the reduction conditions (Noyori transfer hydrogenation or addition of borane) both, the *trans*- and the *cis*-configured *N*-3-arylcyaloalkylsulfonamides (**3** and **4**), can selectively be obtained. This method was also applied on five-, six- and seven-membered *N*-busyl imines opening an access to 3-aryl-cycloalkylamines as well as 3-aminocycloalkylcarboxylic acids, which are subunits in a number of bioactive substances. Despite the sensibility of the enamides towards hydrolysis, the method was extended to the transformation of the imines with phenylboronic acid in an aqueous medium. It was also shown that in the case of the *N*-tosyl imines derived from 5-substituted cyclohex-2-enone the rhodium/binap catalyst outweighs substrate control; this can be used for the selective synthesis of all four diastereomers of 3-alkyl-5-arylcylohexylamides. The synthesis of 3-aminocyclohexanecarboxylic acids **5** was achieved by 1,4-addition, reduction, Boc protection, detosylation, and oxidative degradation of the aryl group in a Lemieux-von Rudloff oxidation without loss of diastereoselectivity. First results on the reactivity of the intermediate zinc-aza-enolate were achieved: Bromination of the zinc-aza-enolates with *N*-bromosuccinimide and subsequent Strecker reaction furnished  $\alpha$ -quaternary *N*-sulfonamides. In addition, the *in situ* transformation of the zinc-aza-enolate with different alkylating reagents was successful; a subsequent microwave-assisted Aza-Claisen rearrangement, however, proceeded in low regioselectivity.



**Scheme 1:** Syntheses of 3-arylcyaloalkylamines as well as 3-aminocycloalkylcarboxylic acids.





## A. Einleitung – Asymmetrische 1,4-Addition von Arylmetallnukleophilen

Die Knüpfung von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen liegt dem organischen Chemiker besonders am Herzen. Das Interesse, neue und komplexe Moleküle zu synthetisieren, geht damit einher, neue Verfahren zur Herstellung zu entwickeln. Die konjugierte Addition von nicht-stabilisierten Kohlenstoffnukleophilen gehört hierbei zu den wichtigen Entdeckungen. Im Fokus steht zum einen die Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungsknüpfung und zum anderen, ausgehend vom Enon, das erhaltene Enolat in zahlreichen verschiedenen Reaktionen weiter umzusetzen. Für die konjugierte Addition müssen Nebenreaktionen, wie z.B. die konkurrierende 1,2-Addition unterdrückt werden.

### I.1 1,2- versus 1,4-Addition

Die Regioselektivität, hier also das Verhältnis von 1,2- zu 1,4-Addition, kann nach einem von Pearson entwickelten Modell, dem HSAB-Prinzip, vorhergesagt werden. Lewis-Säuren (Elektrophile) und -Basen (Nukleophile) werden in „hart“ und „weich“ eingeteilt, wobei harte Säuren mit harten Basen bevorzugt miteinander reagieren.<sup>[1]</sup> Die theoretische Grundlage bildet die Klopman-Salem-Gleichung, bei der zur Wechselwirkungsenergie zweier Reaktanden sowohl die Coulomb-Wechselwirkungen (Ladungskontrolle), als auch die HOMO-LUMO-Wechselwirkungen (Orbitalkontrolle) beitragen.<sup>[2]</sup> Der erste Term der Klopman-Salem-Gleichung, die Pauli-Abstoßung, welche die gegenseitige Abstoßung zwischen den Elektronen in den besetzten Orbitalen bei Reaktionen beschreibt, wird meist nicht betrachtet, wodurch die komplexe Gleichung vereinfacht wird (siehe Formel 1). Dies wird dadurch gerechtfertigt, dass der Einfluss der Pauli-Abstoßung für z.B. Konkurrenzreaktionen oft vergleichbar ist.<sup>[3]</sup>

**Formel 1:** Vereinfachte Klopman-Salem-Gleichung.<sup>[4]</sup>

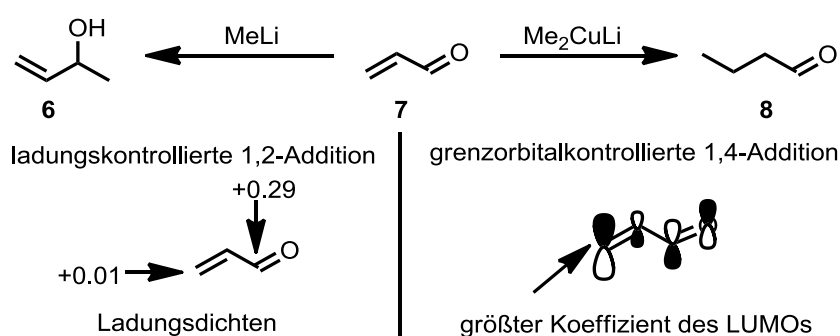
$$\Delta E = \underbrace{-\frac{Q_N Q_E}{\varepsilon R}}_{\text{Coulomb-Term}} + \underbrace{\frac{2(c_N c_E \beta)^2}{E_{\text{HOMO}}(\text{N}) - E_{\text{LUMO}}(\text{E})}}_{\text{Grenzorbital-Term}}$$

N: Nukleophil  
 E: Elektrophil  
 Q: Ladung  
 ε: Dielektrizitätskonstante  
 R: Abstand  
 c: Molekülorbital-Koeffizient  
 β: Resonanzintegral  
 E: Energie des Molekülorbitals

Harte Nukleophile und Elektrophile sind klein und besitzen eine hohe Ladungsdichte. Die elektrostatische Anziehung, welche durch den Coulomb-Term beschrieben wird, ist daher

groß; der Energieunterschied zwischen den Grenzorbitalen ist sehr groß und daher ist der Beitrag des Grenzorbital-Terms zur Wechselwirkungsenergie klein. Die 1,2-Addition von harten Nukleophilen und Elektrophilen verläuft somit ladungskontrolliert und über einen frühen, eduktähnlichen Übergangszustand. Weiche Nukleophile und Elektrophile sind dagegen groß und besitzen eine niedrige Ladungsdichte. Der Coulomb-Term ist somit klein, wohingegen der Energieunterschied zwischen den Grenzorbitalen relativ klein ist. Es kommt zur besseren Orbitalüberlappung und somit trägt der Grenzorbital-Term stark zu den Wechselwirkungsenergien bei. Die 1,4-Addition verläuft somit grenzorbitalkontrolliert und über einen späten, produktähnlichen Übergangszustand.<sup>[4]</sup>

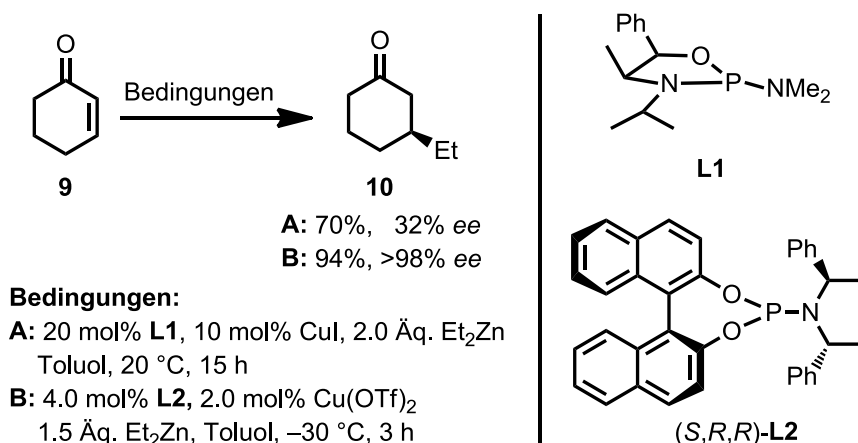
Bei  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Carbonylverbindungen kann durch die Wahl des Metallorganyls die Regioselektivität kontrolliert werden; so kann durch die Verwendung von Methyllithium (hartes Nukleophil) ausschließlich das 1,2-Additionsprodukt **6** erhalten werden, wohingegen mit dem weichen Gilman-Cuprat eine vollständige 1,4-Addition stattfindet (Schema 1).<sup>[4]</sup>



Schema 1: Addition an Acrolein (7).<sup>[4]</sup>

## I.2 Kupfer-katalysierte asymmetrische 1,4-Additionen

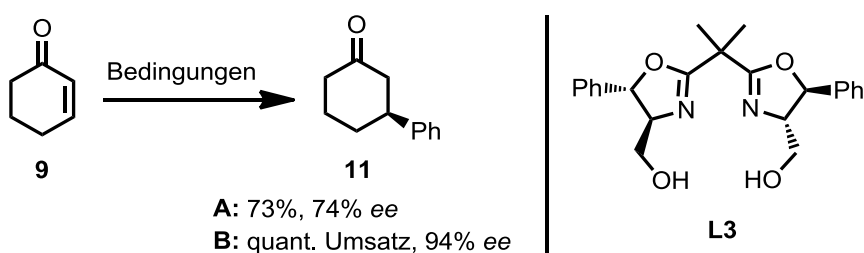
In den frühen 1990ern entdeckte die Arbeitsgruppe um Alexakis, dass die asymmetrische Kupfer-katalysierte 1,4-Addition von Dialkylzinkreagenzien ein interessantes Forschungsgebiet darstellt.<sup>[5]</sup> Die Verwendung des chiralen Liganden **L1** lieferte in der 1,4-Addition an Cyclohex-2-enon (**9**) eine gute Ausbeute (70%) und einen geringen Enantiomerenüberschuss (32% *ee*, Schema 2, Bedingungen A). Der Durchbruch auf diesem Gebiet gelang 1996/1997 Feringa et al. durch die Verwendung von Binol-basierten Phosphoramidit-Liganden. Mittels dieser monodentaten chiralen Liganden konnten in der Kupfer-katalysierten 1,4-Addition von Dialkylzinkreagenzien Enantiomerenüberschüsse von bis zu >98% erhalten werden (Schema 2, Bedingungen B),<sup>[6]</sup> erstmals zeigte eine Klasse von Liganden eine hohe Effizienz in Bezug auf Ausbeute und Enantioselektivität für cyclische und acyclische Substrate.



**Schema 2:** Erste Arbeiten zur Kupfer-katalysierten asymmetrischen 1,4-Addition von Diethylzink.<sup>[5-6]</sup>

In den vergangenen Jahren wurden über 400 neue Liganden und Präkatalysatoren für diese asymmetrische Transformation untersucht; die Phosphoramidit-Liganden führen in der Kupfer-katalysierten 1,4-Addition von Alkylzinkreagenzien zu hohen Enantiomerenüberschüssen und sind daher bis heute die erste Wahl.<sup>[7]</sup>

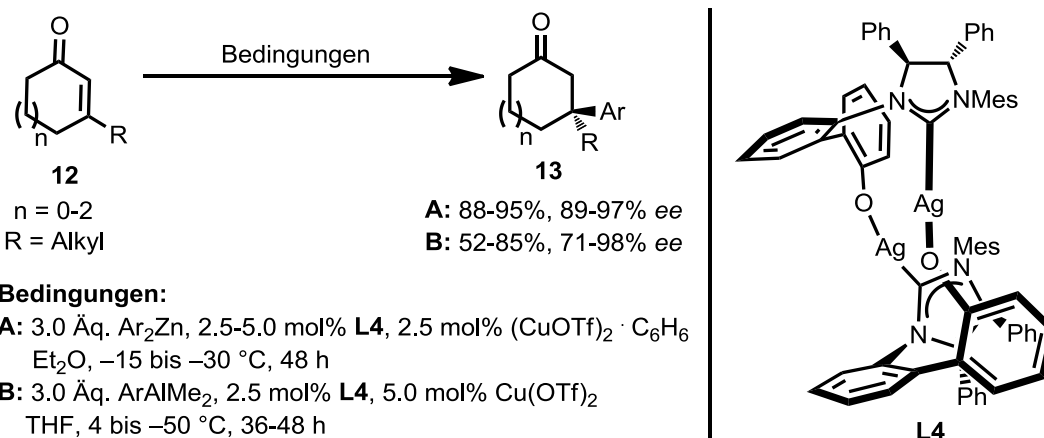
Reiser et al. zeigten 2001 das erste Beispiel für die Kupfer-katalysierte asymmetrische 1,4-Addition von Diphenylzink an Cyclohex-2-enon (**9**) durch die Verwendung von Bis-oxazolin-Liganden **L3** (74% ee, Schema 3, Bedingungen **A**).<sup>[8]</sup> Ein hoher Enantiomerenüberschuss (94% ee, Schema 3, Bedingungen **B**) für die Arylübertragung mittels Kupferkatalysator konnte drei Jahre später durch die Arbeitsgruppen von Minnaard und Feringa mittels Phosphoramid-Ligand **L2** erzielt werden.<sup>[9]</sup> Der Nachteil dieser Umsetzung ist die Synthese des Zinkreagenzes, bei dem die Lithium- oder Magnesiumsalze entfernt werden mussten, da diese zu einer deutlichen Verringerung des Enantiomerenüberschusses führten.



**Schema 3:** Erste Kupfer-katalysierte 1,4-Addition von Diphenylzink.<sup>[8-9]</sup>

Die Übertragung von Arylgruppen mittels Kupferkatalysatoren wurde seither nur sehr vereinzelt untersucht. Die Substratbreite ist daher neben den Enonen auf  $\alpha,\beta$ -ungesättigte

Lactame (1 Beispiel)<sup>[10]</sup> oder auf acyclische Alkylidencyanoacetate (15 Beispiele)<sup>[11]</sup> eingeschränkt. Die Untersuchungen zu weiteren Ligandensystemen, wie Binaphthylthiophosphoramid- (97%, 89% *ee*)<sup>[12]</sup> und Phosphit-Liganden (34%, 22% *ee*)<sup>[13]</sup> in der asymmetrischen 1,4-Addition von Arylnukleophilen zeigten im Gegensatz zu den NHC-Liganden (Ausbeuten bis zu 93% und bis zu 97% *ee*)<sup>[14]</sup> für unsubstituierte cyclische Enone deutlich geringere Enantiomerenüberschüsse: Hoveyda et al. konnten 2006 die erste Anwendung von NHC-Liganden in der Kupfer-katalysierten 1,4-Addition von Diphenylzink zum Aufbau eines quartären Stereozentrums an  $\beta$ -substituierte cyclische Enone zeigen, wobei sie sehr gute Ausbeuten (88-95%) und gute Enantiomerenüberschüsse (89-97%) des 1,4-Additionsprodukts **13** erhielten (Schema 4, Bedingungen A).<sup>[15]</sup> Die Verwendung von Aluminiumorganylen in Kombination mit dem Kupfer/NHC-Katalysator zeigten Hoveyda et al. zwei Jahre später (Schema 4, Bedingungen B).<sup>[16]</sup> Hierbei konnten sie zudem die Umsetzung der schwierigeren  $\beta$ -substituierten Cyclopent-2-enone zeigen, welche mit Zink-basierten Reagenzien nur umsetzbar waren, wenn die Enone eine zusätzliche aktivierende Gruppe besaßen. Trotz der sehr guten Ergebnisse, die Hoveyda und Mitarbeiter in der Kupfer-katalysierten 1,4-Addition mittels NHC-Liganden erhielten, sollte der Nachteil der mehrstufigen und sehr aufwendigen Synthese dieser Liganden nicht außer Acht gelassen werden.<sup>[17]</sup>

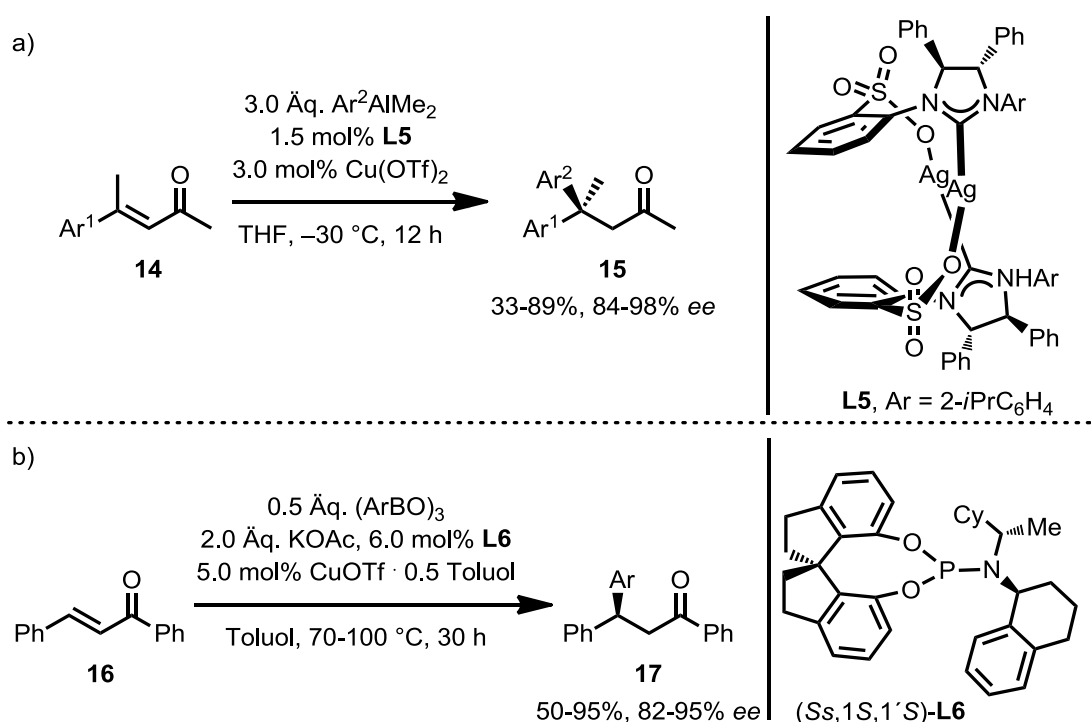


**Schema 4:** Kupfer-katalysierte Umsetzungen von **12**.<sup>[15-16]</sup>

Dass zum Aufbau eines quartären Stereozentrums nicht nur NHC-Liganden, sondern ebenfalls Phosphoramidit-Liganden in Kombination mit Arylaluminiumorganylen geeignet sind, konnten Alexakis et al. 2008 zeigen.<sup>[18]</sup> Hierbei stellten sie eine Methode vor, die für eine große Breite an Arylalane (10 Beispiele) sowie unterschiedlich  $\beta$ -substituierte cyclische

Enone (4 Beispiele) gute Ausbeuten (58-87%) und moderate bis sehr hohe Enantiomerenüberschüsse (78-99%) lieferte.

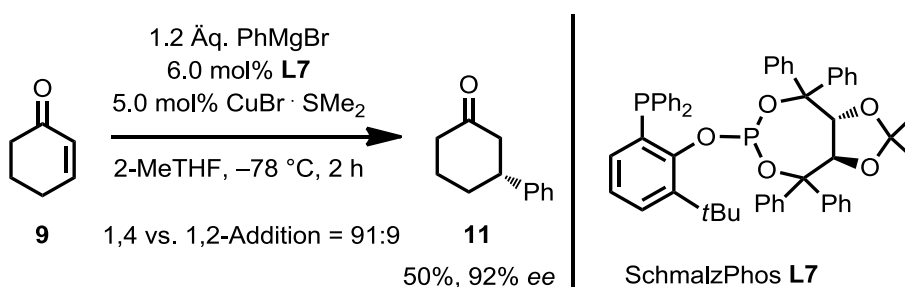
Hoveyda et al. zeigten 2013 erstmals eine effiziente enantioselektive Kupfer-katalysierte Arylübertragung zum Aufbau quartärer Stereozentren an  $\alpha,\beta$ -ungesättigte acyclische Enone mittels NHC-Silber(I)-Komplex **L5**.<sup>[19]</sup> Die Ausbeuten und Enantiomerenüberschüsse sind gut bis sehr gut (76-89%, 92-98% *ee*, Schema 5a). Moderate Ausbeuten wurden bei 2-Thienyl und *ortho*-substituierten Aromaten in  $\beta$ -Position erhalten (33-57%, 84-98% *ee*). Die Verwendung von Triarylboroxin und Phosphoramidit-Ligand **L6** zeigten die Arbeitsgruppen von Hirao und Zhou zur Addition an Chalkon (**16**, Schema 5b).<sup>[20]</sup>



**Schema 5:** 1,4-Addition von Arylnukleophilen an acyclische Substrate.<sup>[19-20]</sup>

Eine große Herausforderung in der übergangsmetallkatalysierten Addition stellt die Verwendung von Grignardverbindungen dar. Diese sind preiswert und einfach zu synthetisieren, führen aber aufgrund ihrer hohen Reaktivität oft zu schlechten Regio- und Enantioselektivitäten. Nach den ersten Ergebnissen zur asymmetrischen Kupfer-katalysierten 1,4-Addition 1988 und 1990 von Lippard et al. gelang der Durchbruch erst 2004 für die Übertragung von Alkylgruppen (bis zu 98% *ee*, 1,4- vs. 1,2-Addition = bis zu 99:1).<sup>[21]</sup> Die enantioselektive Übertragung von Arylgruppen auf Cyclohex-2-enon (**9**, 40% *ee*) oder acyclische Enone (76% *ee*) stellte allerdings weiterhin ein Problem dar. Die Arbeitsgruppe um Schmalz stellte TADDOL-basierte Phosphin-Phosphit-Liganden (heute auch als

SchmalzPhos-Liganden bekannt) vor, die sowohl eine hervorragende Regio- als auch Enantioselektivität bei der Addition von Phenylmagnesiumbromid an Cyclohex-2-enon (**9**) ergaben (Schema 6).<sup>[22]</sup> Um gute Ergebnisse zu erhalten, musste allerdings das Grignardreagenz über einen Zeitraum von zwei Stunden mittels Spritzenpumpe langsam hinzuge tropft werden.



**Schema 6:** 1,4-Addition mit dem SchmalzPhos-Liganden **L7**.<sup>[22]</sup>

Diese von Schmalz entwickelte Ligandenklasse zeigte in weiteren Untersuchungen für verschiedene Arylgrignardverbindungen sogar eine Steigerung der Ausbeute und Enantiomerenüberschüsse (bis zu 76%, bis zu 95% *ee*).<sup>[23]</sup> Andere Liganden (wie SimplePhos-<sup>[24]</sup> und TARTROL-abgeleitete chirale Phosphin-Phosphit-Liganden<sup>[25]</sup>) brachten keine zufriedenstellenden Ergebnisse.

Alexakis et al. zeigten die Kupfer/NHC-katalysierte asymmetrische 1,4-Addition von Grignardverbindungen zur Umsetzung von  $\beta$ -substituierten cyclischen Enonen.<sup>[26]</sup> Im Fokus der Untersuchungen standen die Additionen von Alkylgrignardverbindungen und so wurden nur wenige Beispiele für die Arylübertragung gezeigt. Im Jahre 2006 wurde gezeigt, dass die 1,4-Addition von Phenylmagnesiumbromid an 3-Methylcyclohex-2-enon mit einer Ausbeute von 61% (72% Umsatz) verläuft. Allerdings lag der Enantiomerenüberschuss bei lediglich 66%. 2010 konnte die Arbeitsgruppe zeigen, dass der Enantiomerenüberschuss auf bis zu 90% gesteigert werden konnte, aber häufig eine schlechtere Regioselektivität vorhanden war.

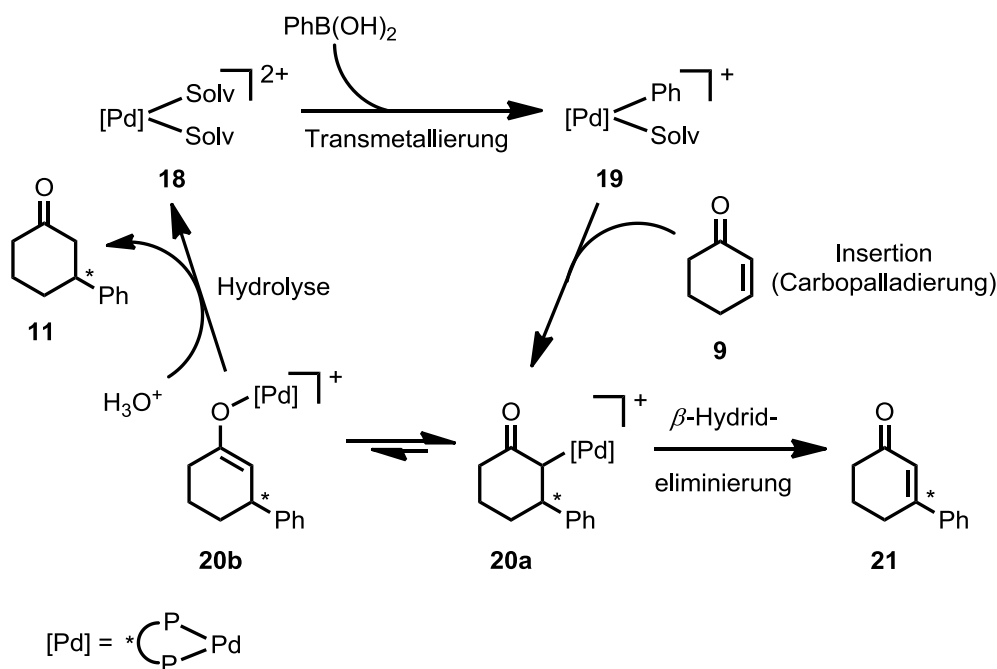
Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Kupfer-katalysierte 1,4-Addition von Alkylzinkreagenzien ein gut untersuchtes Forschungsgebiet darstellt. Im Gegensatz dazu führt die Arylübertragung in der Regel zu geringeren Ausbeuten und Enantiomerenüberschüssen. Mittels NHC-Liganden konnten die Enantiomerenüberschüsse zwar deutlich gesteigert werden (bis zu 98% *ee*), dennoch muss die mehrstufige Synthese dieser Liganden berücksichtigt werden. Die Untersuchungen zur Verwendung von Grignardreagenzien zur Arylübertragung stehen noch am Anfang. Schmalz und Mitarbeiter konnten mit dem SchmalzPhos-Liganden (**L7**) erstmals hohe Regio- und Enantioselektivitäten erzielen,

dennoch sind die Enantiomerenüberschüsse von max. 95% nicht zufriedenstellend. Die Kupfer-katalysierte 1,4-Addition von Arylreagenzien bleibt somit ein weiteres interessantes Forschungsgebiet.

### I.3 Palladium-katalysierte 1,4-Addition

Palladium-katalysierte asymmetrische 1,4-Additionen an Michael-Akzeptoren sind im Vergleich zu Kupfer-katalysierten Reaktionen bisher deutlich weniger untersucht und aktueller Gegenstand der Forschung: Die kommerziell erhältlichen Palladiumpräkatalysatoren sind preiswert; allerdings stellen die zahlreichen Nebenreaktionen in der 1,4-Addition eine große Herausforderung dar. Das Heck-Kupplungsprodukt (durch  $\beta$ -Hydrideliminierung), die Polymerisierung oder Oligomerisierung der Michael-Akzeptoren, die oxidative Kupplung der Organometallverbindungen, eine Arylierung von Phosphorliganden und die Reduktion zu Palladium(0) sind die zu vermeidenden Konkurrenzreaktionen.<sup>[27]</sup>

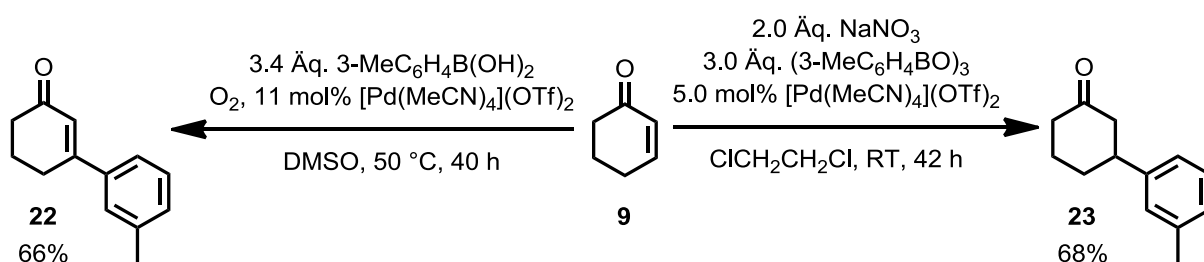
Der Mechanismus der Palladium-katalysierten 1,4-Addition besteht aus der Transmetallierung des Metallorganyls auf das Metall, der Insertion der Arylpalladium-Spezies in das  $\pi$ -System des Enons (Carbopalladierung) und anschließende Hydrolyse zum gewünschten 1,4-Addukt **11** (Schema 7).<sup>[28]</sup> Das Gleichgewicht nach der Transmetallierung liegt hier allerdings nicht bei dem Palladiumenolat **20b**, sondern bei **20a**, aus dem eine  $\beta$ -Hydrideliminierung erfolgen kann.<sup>[29]</sup>



**Schema 7:** Mechanismus der Palladium-katalysierten 1,4-Addition.<sup>[28-29]</sup>

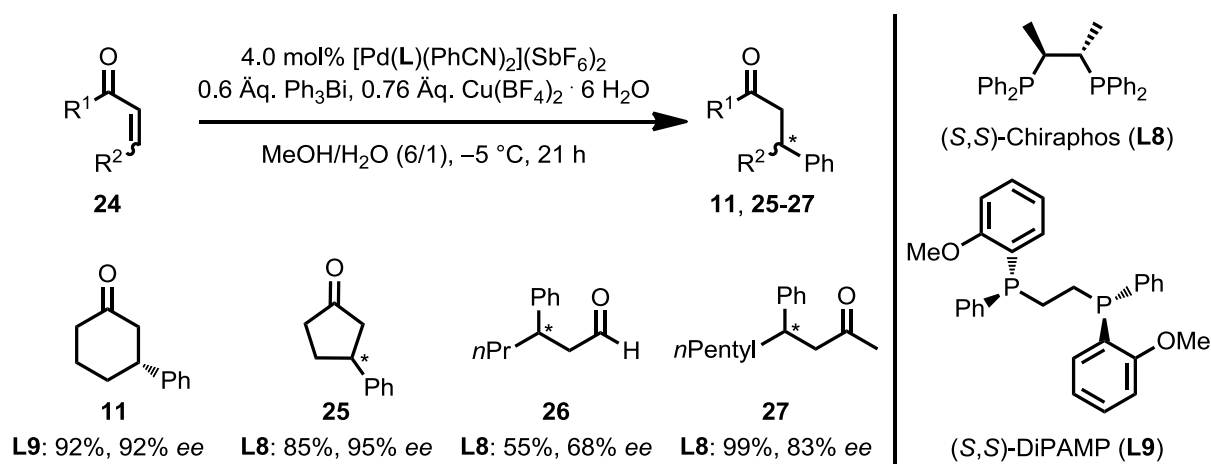
Diese Konkurrenzreaktion zu **21** stellt somit eine unerwünschte Nebenreaktion dar, welche durch die Verwendung von Palladium(II)katalysatoren mit nicht-koordinierenden Gegenionen deutlich verringert werden kann, da die Hydrolyse dann im Vergleich zur Eliminierung deutlich schneller erfolgt als bei Palladium(II)katalysatoren mit koordinierenden Gegenionen.<sup>[30]</sup>

Die selektive Darstellung des Heck-Produkts **22** oder des 1,4-Additionsprodukts **23** zeigten Lee et al. Sie konnten zeigen, dass in polaren Lösungsmitteln mit Arylboronsäuren eine oxidative Heck-Reaktion und in unpolaren Lösungsmitteln mit Triarylboroxinen eine 1,4-Addition bevorzugt wird (Schema 8).<sup>[31]</sup>



**Schema 8:** Selektive Darstellung des Heck-Produkts **22** oder des 1,4-Additionsprodukts **23**.<sup>[31]</sup>

Die erste Veröffentlichung zur asymmetrischen 1,4-Addition publizierten Miyaura und Mitarbeiter 2004.<sup>[32]</sup>



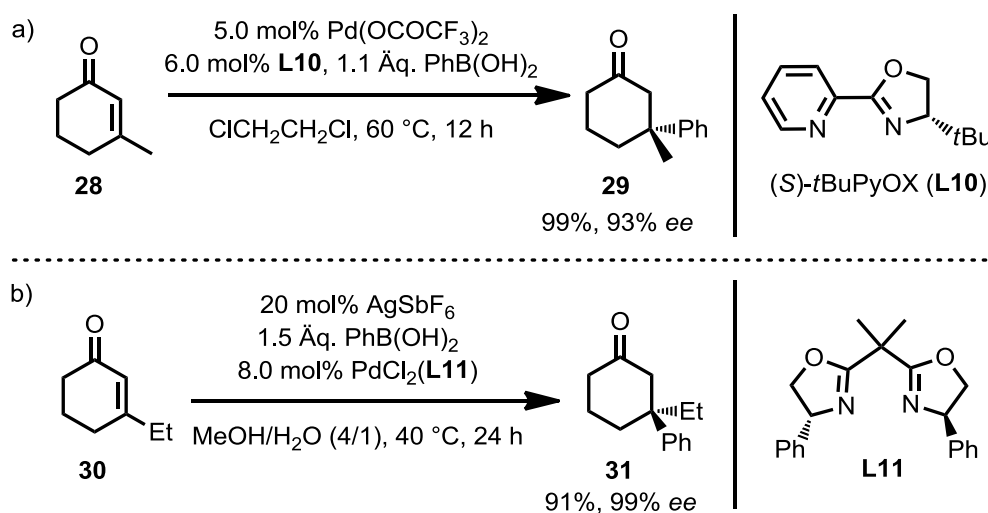
**Schema 9:** Erste asymmetrische Palladium-katalysierte 1,4-Addition.<sup>[32]</sup>

Hierbei zeigten diese, dass Triarylbiismit als Metallorganyl und Palladium(II)katalysatoren mit nicht-koordinierenden Gegenionen gut geeignet sind, um moderate bis gute Ausbeuten und Enantiomerenüberschüsse für cyclische und acyclische Enone sowie für Enale zu erhalten (Schema 9).<sup>[32]</sup>



Nach der ersten Veröffentlichung folgten zahlreiche Arbeitsgruppen dem Trend zur Palladium-katalysierten 1,4-Addition von Arylnukleophilen an Michael-Akzeptoren.<sup>[33]</sup> Die 1,4-Addition von Arylboronsäuren an cyclische und acyclische Enone,<sup>[34]</sup> an *N*-substituierte-2,3-Dihydro-4-pyridone katalysiert durch NHC-Palladium(II)komplexe,<sup>[35]</sup> an substituierte Chromone und Chinolone,<sup>[36]</sup> an Maleimide und acyclische  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Amide,<sup>[37]</sup> an Aldehyde unter Zusatz von  $\text{HBF}_4$  und Silbersalzen<sup>[38]</sup> und von Arylsiloxanen an  $\alpha,\beta$ -ungesättigte heterocyclische Michael-Akzeptoren<sup>[39]</sup> wurden untersucht. Die Umsetzung von Estern in der Palladium-katalysierten 1,4-Addition führte allerdings ausschließlich zum Heck-Produkt.<sup>[40]</sup>

Die Palladium-katalysierte enantioselektive 1,4-Addition von Arylboronsäuren wurde erstmals von Stoltz et al. an  $\beta$ -substituierten cyclischen Enonen vorgestellt.<sup>[41]</sup> Die Umsetzung von  $\beta$ -substituierten Enonen bietet vor allem den Vorteil, dass die  $\beta$ -Hydrideliminierung als Konkurrenzreaktion nicht stattfinden kann. Die Ausbeuten und Enantiomerenüberschüsse sind nicht nur bei der 1,4-Addition von Phenylboronsäure an 3-Methylcyclohex-2-enon (**28**) sehr gut (99%, 93% *ee*), sondern ebenfalls mit anderen Arylboronsäuren (14 Beispiele, 40-99%, 69-96% *ee*) und verschiedenen  $\beta$ -substituierten cyclischen Enonen (9 Beispiele, 65-96%, 79-93% *ee*, Schema 10a).



**Schema 10:** Palladium-katalysierte 1,4-Addition von Phenylboronsäuren an  $\beta$ -substituierte Enone.<sup>[41-42]</sup>

Die Arbeitsgruppen von de Vries und Minnaard beschrieben den  $\text{PdCl}_2(\text{L11})$ -Katalysator in Kombination mit Silbersalzen als sehr effektive Reaktionsbedingungen für eine sehr große Substratbreite.<sup>[42]</sup> Neben cyclischen Enonen (4 Beispiele, 80-95%, 93-99% *ee*) konnten heterocyclische Enone (2 Beispiele, 28-57%, 69-88% *ee*) und acyclische  $\beta$ -substituierte Enone (8 Beispiele, <10-84%, 8-60% *ee*) in geringen bis guten Ausbeuten und Enantio-

selektivitäten umgesetzt werden (Schema 10b). Im Vergleich zu Stoltz et al. konnten sie den Enantiomerenüberschuss bei 3-Methyl-3-phenylcyclohexanon (**28**) auf 96% steigern.

Die Verwendung von *ortho*-substituierten Arylboronsäuren zum enantioselektiven Aufbau eines quartären Stereozentrums stellte eine weitere Herausforderung dar, da meistens keine Reaktion auftrat oder höchstens moderate Enantiomerenüberschüsse erhalten wurden. Minnaard et al. konnten erstmals zeigen, dass eine Vielzahl von *ortho*-substituierten Arylboronsäuren an  $\beta$ -substituierte cyclische Enone in geringen bis moderaten Ausbeuten (8-51%) und moderaten bis sehr guten Enantiomerenüberschüssen (68-99%) addiert werden können.<sup>[43]</sup> Die 1,4-Addition an  $\beta$ -benzylsubstituierte Enone konnte bisher nur racemisch erfolgen und stellt weiterhin eine große Herausforderung dar.<sup>[44]</sup>

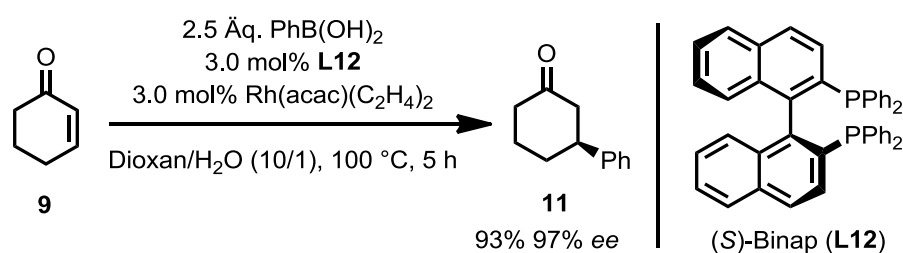
Die Arbeitsgruppe um Miyaura zeigte bei der 1,4-Addition an cyclische und acyclische Substrate, dass sowohl  $\text{Ar}_3\text{Bi}$ ,  $\text{ArBF}_3\text{K}$  oder  $\text{ArSiF}_3$  als Arylnukleophile eingesetzt werden können und dies nur einen geringen Effekt auf die Ausbeute und Enantioselektivität der Reaktion hat. Der sterische Effekt der Substituenten in acyclischen Substraten ( $\text{R}^1$  und  $\text{R}^2$ ) spielt allerdings eine große Rolle und zeigt einen klaren Trend (Tabelle 1). Die Enantioselektivität steigt für  $\text{R}^1 = n\text{Pentyl}$  von  $\text{R}^2 = \text{Me}$  (82% *ee*) < *i*Pr (87% *ee*) < Ph (89% *ee*). Der Effekt für  $\text{R}^1$  ist deutlich signifikanter und steigt ebenfalls mit zunehmender Größe des Substituenten [ $\text{R}^2 = \text{Me}$ ;  $\text{R}^1 = n\text{Pentyl}$  (82% *ee*) < *i*Pr (83% *ee*) < Ph (95% *ee*)].<sup>[45]</sup>

**Tabelle 1:** Einfluss der Substituenten auf den Enantiomerenüberschuss von **33**.<sup>[45]</sup>

Eintrag	Ar	$\text{R}^1$	$\text{R}^2$	Ausbeute/ <i>ee</i> <b>33</b> [%]
1	Ph	<i>n</i> Pentyl	Me	93/82
2	Ph	<i>n</i> Pentyl	<i>i</i> Pr	93/87
3	Ph	<i>n</i> Pentyl	Ph	99/89
4	Ph	<i>i</i> Pr	Me	65/83
5	3-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	Me	90/95

## I.4 Ein Meilenstein in der 1,4-Addition – Die Hayashi-Miyaura-Reaktion

Im Jahre 1997 wurde die Rhodium-katalysierte konjugierte 1,4-Addition von Metallorganen, welche nach ihren Entdeckern Hayashi-Miyaura-Reaktion benannt wurde, erstmals beschrieben.<sup>[46]</sup> Bereits ein Jahr später erfolgte die erste asymmetrische Variante der Addition unter Verwendung von Binap (**L12**) in Kombination mit Rh(acac)(C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>)<sub>2</sub> als Katalysator und ebenfalls Aryl- und Alkenylboronsäuren (Schema 11).<sup>[47]</sup> Hierdurch konnte die Limitierung der asymmetrischen Kupfer-katalysierten 1,4-Addition von Arylnukleophilen durch gute bis sehr gute Enantiomerenüberschüsse kompensiert werden.

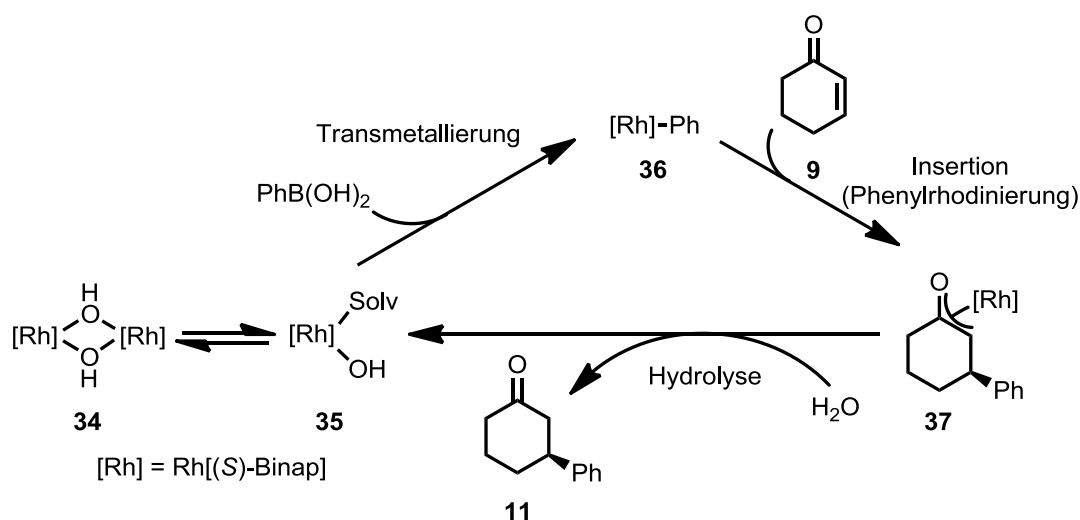


**Schema 11:** Erste asymmetrische Rhodium-katalysierte 1,4-Addition.<sup>[47]</sup>

In den nachfolgenden Jahren wurden neben den ursprünglich eingesetzten Arylboronsäuren weitere Organobornukleophile (z.B. Organoborate oder Boroxine) in der 1,4-Addition an  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Ketone untersucht.<sup>[48]</sup> Außerdem wurden zahlreiche weitere Arylnukleophile<sup>[49]</sup> (Organozink-,<sup>[50]</sup> Organosilicium-,<sup>[51]</sup> Organotitan-,<sup>[52]</sup> und Organoindiumnukleophile<sup>[53]</sup>) sowie zahlreiche Michael-Akzeptoren ( $\alpha,\beta$ -ungesättigte Aldehyde,<sup>[50c]</sup>  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Ester,<sup>[54]</sup>  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Amide,<sup>[55]</sup> monoacetal-geschützte *para*-Chinone,<sup>[56]</sup> Alkenylphosphonate,<sup>[57]</sup>  $\alpha$ -substituierte Nitroalkene<sup>[58]</sup> und Alkenylborane<sup>[59]</sup>) in der Hayashi-Miyaura-Reaktion untersucht.<sup>[60]</sup>

Der Mechanismus der Hayashi-Miyaura-Reaktion wurde 2002 von Hayashi et al. durch den NMR-spektroskopischen Nachweis der drei Intermediate **35**, **36** und **37** aufgeklärt (Schema 12).<sup>[61]</sup> Der Katalysezyklus besteht aus der Transmetallierung einer Arylgruppe von der Phenylboronsäure auf den Rhodium/Binap-Katalysator **35**, anschließender Insertion des Enons **9** in die Aryl-Rhodium-Bindung, wodurch eine Oxa- $\pi$ -Allylrhodiumspezies **37** gebildet wird und abschließender Hydrolyse zu dem gewünschten 1,4-Additionsprodukt **11** und der Hydroxyrhodiumspezies **35**. Die mechanistischen Untersuchungen zeigten, dass alle drei Schritte der Reaktion bereits bei Raumtemperatur ablaufen und dass die hohen Reaktions-temperaturen (60-100 °C) nur nötig sind, wenn Rh(acac)(Binap) als Katalysatorsystem verwendet wird, da die Transmetallierung dann sehr langsam verläuft. Im Gegensatz dazu ist

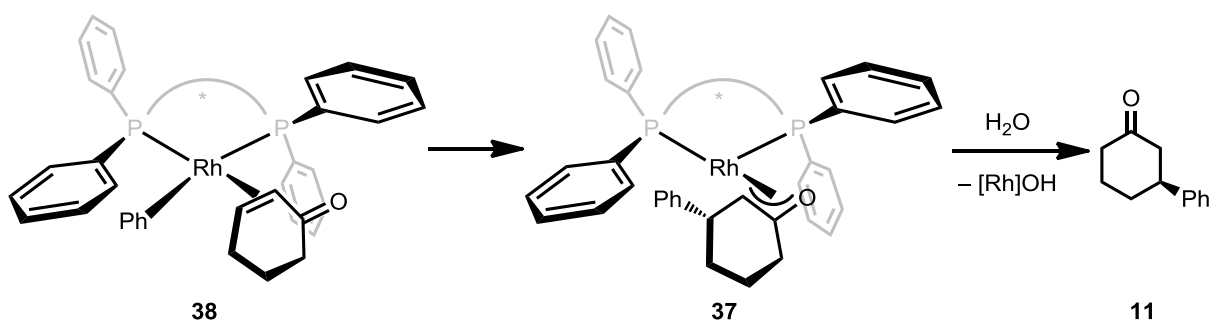
der  $[\text{RhOH}(\text{Binap})]_2$ -Katalysator (**34**) deutlich schneller in der Transmetallierung, weshalb die Reaktionstemperatur auf 35 °C gesenkt werden kann.<sup>[61]</sup>



**Schema 12:** Mechanismus der Rhodium-katalysierten 1,4-Addition im wässrigen Milieu.<sup>[61]</sup>

Detaillierte kinetische Untersuchungen von Hayashi et al. zeigten, dass die Transmetallierung in dieser Reaktion der geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist und dass zudem das Gleichgewicht zwischen dem inaktiven Dimer **34** und dem aktiven Monomer **35** entscheidend für die Reaktionsgeschwindigkeit ist.<sup>[62]</sup> So ist z.B. die Reaktionsgeschwindigkeit unter identischen Reaktionsbedingungen mit  $[\text{RhOH}(\text{cod})]_2$  20-mal schneller als mit  $[\text{RhOH}(\text{Binap})]_2$ .<sup>[63]</sup>

Der stereochemische Verlauf der Reaktion ist in Schema 13 dargestellt. Der obere Halbraum ist durch einen Phenylring vom (*S*)-Binap (**L12**) abgeschirmt, wodurch die Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung des Cyclohex-2-enons (**9**) nur mit der  $\alpha$ -*si*-Seite an den Rhodiumkomplex **36** koordinieren kann und so der  $\pi$ -Komplex **38** entsteht. Die selektive Übertragung des Phenylrings führt zum Oxo- $\pi$ -Allylrhodiumkomplex **37**, welcher nach der Hydrolyse das enantiomerenreine (*S*)-3-Phenylcyclohexanon (**11**) liefert.<sup>[47]</sup>



**Schema 13:** Stereochemischer Verlauf der Rhodium/(*S*)-Binap-katalysierten 1,4-Addition.<sup>[47]</sup>

Die Arbeitsgruppe um Miyaura untersuchte den Einfluss von Basen auf die 1,4-Addition, wobei sie zeigen konnten, dass durch die Zugabe von Kaliumhydroxid zum  $[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$ -Katalysator die Ausbeute um 98 Prozentpunkte erhöht wurde. Der gleiche Effekt trat bei dem  $[\text{RhOH}(\text{cod})]_2$ -Katalysator auf, der ohne Base eine höhere Ausbeute (ca. 18%) lieferte; diese stieg aber mit Kaliumhydroxid auf ca. 93% an (Tabelle 2). Die Base hat in dieser Reaktion zwei Aufgaben: die Quaternisierung der Arylboronsäure, wodurch die Transmetallierung erleichtert wird und im Fall des  $[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$ -Katalysators entsteht durch die Base die aktivere Rhodium-Hydroxyspezies.<sup>[64]</sup>

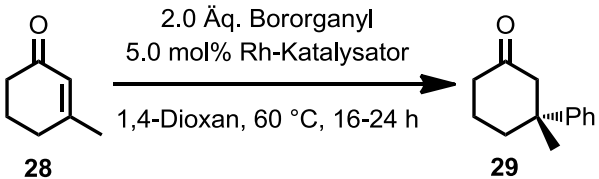
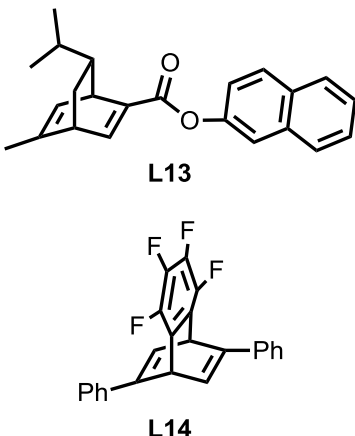
**Tabelle 2:** Einfluss von Kaliumhydroxid auf die Rhodium-katalysierte 1,4-Addition.<sup>[64]</sup>

	Eintrag	Rh-Katalysator	Base	Ausbeute
	1	$[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$	-	0%
	2	$[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$	KOH	98%
	3	$[\text{RhOH}(\text{cod})]_2$	-	18%
	4	$[\text{RhOH}(\text{cod})]_2$	KOH	93%

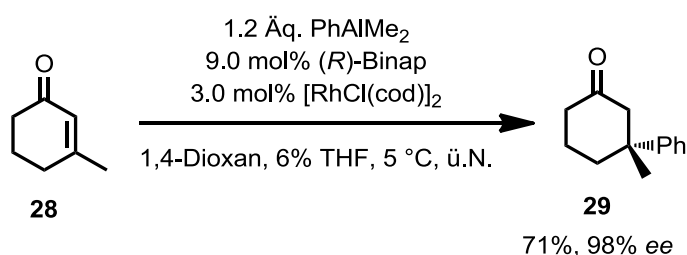
Von großem Interesse in der Hayashi-Miyaura-Reaktion sind chirale Dien-Liganden, welche durch ihre höhere Reaktivität bei Substraten, die durch die klassischen Phosphin-Liganden schlecht oder gar nicht umzusetzen sind, gute bis sehr gute Ausbeuten und Enantioselektivitäten liefern.<sup>[65]</sup> So können Arylboronsäuren nicht nur an  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Enone,<sup>[66]</sup>  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Amide<sup>[66a, 66e, 67]</sup> und  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Ester,<sup>[66a, 66e, 68]</sup> sondern auch an  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Sulfonyle,<sup>[69]</sup>  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Aldehyde,<sup>[70]</sup>  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Nitrile,<sup>[71]</sup> Alkyliden-cyanoacetate,<sup>[72]</sup> monoacetal-geschützte 1,4-Naphthochinone,<sup>[73]</sup> Alkenylheteroaromaten,<sup>[74]</sup>  $\alpha$ -unsubstituierte Nitroalkene,<sup>[75]</sup> Chromone,<sup>[76]</sup> 3-substituierte Maleimide<sup>[77]</sup> und Cyclobuten-1-carbonsäureester,<sup>[78]</sup> sondern auch Natriumtetraphenylborate an acyclische Ester<sup>[79]</sup> addiert werden.

Beispielhaft präsentierten Hayashi et al. die 1,4-Addition von Natriumtetraphenylborat an 3-Methylcyclohex-2-enon (**28**) mittels der Verwendung des Dien-Liganden (**L13**).<sup>[80]</sup> Dieser zeigt eine sehr hohe Aktivität in der Katalyse und liefert das Produkt **29** in guter Ausbeute (85%) und sehr gutem Enantiomerenüberschuss (98%), wohingegen Binap (**L12**) an seine Grenze stößt (Tabelle 3, Eintrag 1 und 2). Chirale Tetrafluorbenzobarrelene (z.B. **L14**) eignen sich hervorragend zur Rhodium-katalysierten 1,4-Addition von Boroxinen.<sup>[81]</sup> Hierbei wurde die Ausbeute von 85% auf 99% gesteigert (vgl. Eintrag 2 und 4) und ein exzellenter Enantiomerenüberschuss (99%) wurde erhalten.

**Tabelle 3:** Aufbau eines quartären Stereozentrums mittels eines Rhodium/Dien-Katalysators.<sup>[80-81]</sup>

					
Eintrag	Rh-Katalysator	"Ph-B"	Zusatz	Ausbeute/ee [%]	
1	[RhCl(Binap)] <sub>2</sub>	Ph <sub>4</sub> BNa	MeOH	0	
2	[RhCl( <b>L13</b> )] <sub>2</sub>	Ph <sub>4</sub> BNa	MeOH	85/98	
3	[RhOH(Binap)] <sub>2</sub>	(PhBO) <sub>3</sub>	-	0	
4	[RhOH( <b>L14</b> )] <sub>2</sub>	(PhBO) <sub>3</sub>	-	99/99	

Kurze Zeit später zeigte die Arbeitsgruppen von Woodward und Alexakis, dass die Rhodium/Binap-katalysierte 1,4-Addition von Arylalanen möglich ist. Das Keton **29** wurde so in 71% Ausbeute und mit einem Enantiomerenüberschuss von 98% erhalten (Schema 14).<sup>[82]</sup>



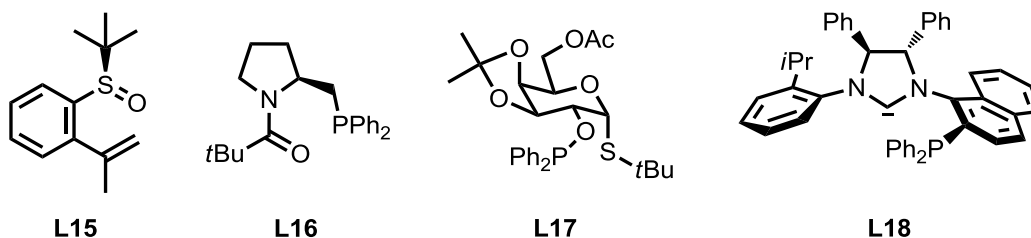
**Schema 14:** Die Verwendung von Dimethylarylalanen zum Aufbau eines quartären Stereozentrums.<sup>[82]</sup>

Der Vorteil von Dimethylarylalanen ist, dass diese deutlich atomökonomischer als Natriumtetraarylborate oder Triarylboroxine sind, da hier pro Enon nur 1.2 Äquivalente des Aromaten eingesetzt werden, wohingegen 8 bzw. 6 Äquivalente des Aromaten beim Natriumtetraarylborat bzw. Triarylboroxin verwendet werden.

Der Nachteil der chiralen Dien-Liganden ist der hohe Preis für die wenigen kommerziell<sup>[83]</sup> erhältlichen Verbindungen oder die Erfordernis einer mehrstufigen Synthese. Einige können über eine Ex-Chiral-Pool-Synthese hergestellt werden, andere müssen durch eine chirale präparative HPLC getrennt werden.<sup>[84]</sup>

Der Einsatz von Sulfoxid-Olefin-Hybrid-Liganden (z.B. **L15**, Abbildung 1, oder **L34**, Schema 16) für die Addition von Boronsäuren an cyclische und acyclische Enone,<sup>[85]</sup> cyclische und acyclische Ester,<sup>[86]</sup> Amide,<sup>[86c]</sup> und Nitroalkene<sup>[87]</sup> wurde ebenfalls untersucht. Liao et al. konnten 2011 neben guten bis sehr guten Ausbeuten und Enantiomerenüberschüssen bei der 1,4-Addition zeigen, dass durch die Geometrie des Olefins im Katalysator die absolute Konfiguration im Produkt umgekehrt werden kann.<sup>[88]</sup>

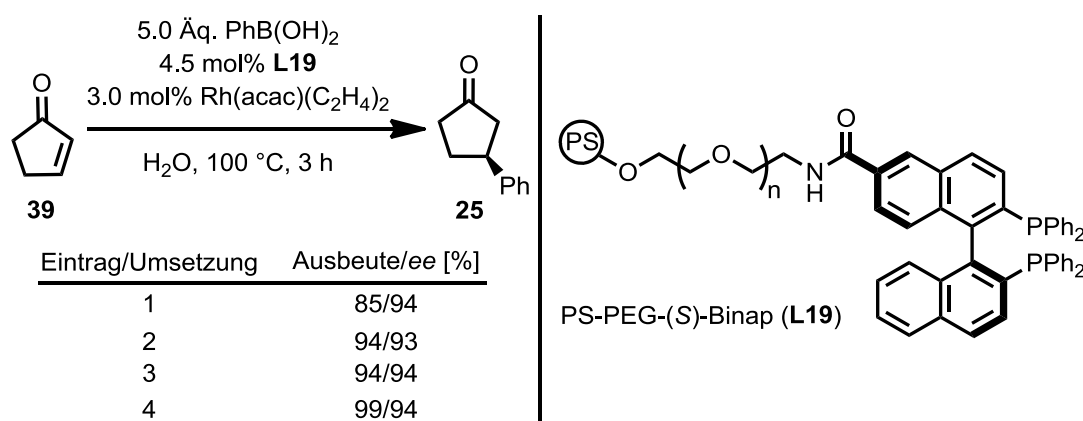
Weitere chirale Liganden mit Phosphordonor-Atom, wie z.B. ChiraPhos,<sup>[89]</sup> Phosphoramidit,<sup>[90]</sup> oder MeO-BIPHEP-Liganden<sup>[91]</sup> sowie Binap-Derivate<sup>[92]</sup> wurden in der Hayashi-Miyaura-Reaktion untersucht. Eine mögliche Alternative zu den bereits erwähnten Ligandensystemen sind Bissulfoxid-Liganden für die Addition von Arylboronsäuren an cyclische und acyclische Enone,<sup>[93]</sup>  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Lactone,<sup>[93c]</sup> Chromone,<sup>[94]</sup> 2,3-Dihydro-4-pyridone und Chinolone,<sup>[95]</sup> Phosphin-Olefin-Hybrid-Liganden für die Addition von Arylboronsäuren an Enone<sup>[96]</sup> und an Maleimide,<sup>[97]</sup> Phosphin-Sauerstoff-Hybrid-Liganden (z.B. **L16**, Abbildung 1) für die Addition von Arylboronsäuren an cyclische Enone,<sup>[98]</sup> Phosphin-Sulfoxid-Hybrid-Liganden für die Addition von Arylboronsäuren an cyclische und acyclische Enone,<sup>[99]</sup> und  $\beta,\gamma$ -ungesättigte- $\alpha$ -Ketoamide,<sup>[100]</sup> Phosphinit-Thioglykoside (z.B. **L17**, Abbildung 1) und Phosphin-Thioglykoside zur Addition von Arylboronsäuren an cyclische und acyclische Enone,<sup>[101]</sup> Phosphin-NHC-Hybrid-Liganden (z.B. **L18**, Abbildung 1) für die Addition von Arylboronsäuren an cyclische Enone,<sup>[102]</sup> und Olefin-Oxazolin-Hybrid-Liganden für die Addition von Arylboronsäuren an cyclische Enone.<sup>[103]</sup>



**Abbildung 1:** Verschiedene Liganden für die Rhodium-katalysierte enantioselektive 1,4-Addition.

Uozumi et al. zeigten, dass die Immobilisierung eines Rhodiumkomplexes auf einem PS-PEG-Phosphin-Harz ein effizientes Katalysatorsystem für eine Vielzahl von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Knüpfungen, unter anderem auch für die 1,4-Addition, darstellt.<sup>[104]</sup> Basierend

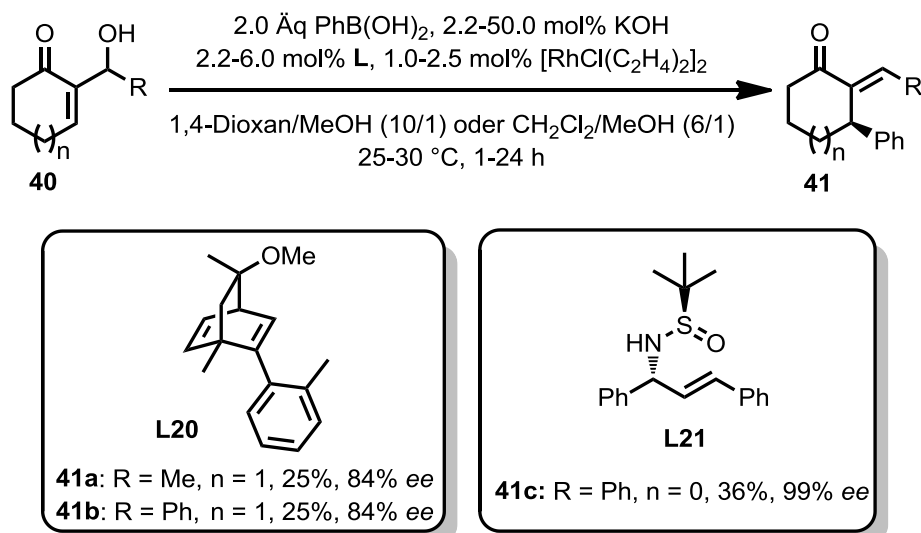
auf den Ergebnissen von Uozumi et al. demonstrierten Hayashi et al. 2004 die Rhodium-katalysierte asymmetrische 1,4-Addition, bei der chirales Binap an das PS-PEG-Harz, welches durch seinen ambiphilen Charakter gut in Wasser löslich ist, gebunden war. Hierbei steht die Trennung und Wiederverwendung des Katalysatorsystems im Vordergrund. Die Ergebnisse zeigten, dass der nach der Filtration zurückgewonnene Katalysator auch in der vierten Umsetzung nicht an Aktivität verliert und weiterhin gute Ergebnisse (99%, 94% *ee*) liefert.<sup>[105]</sup>



**Schema 15:** Enantioselektive Rhodium-katalysierte 1,4-Addition mit PS-PEG-(S)-Binap **L19** an Enon **39**.<sup>[105]</sup>

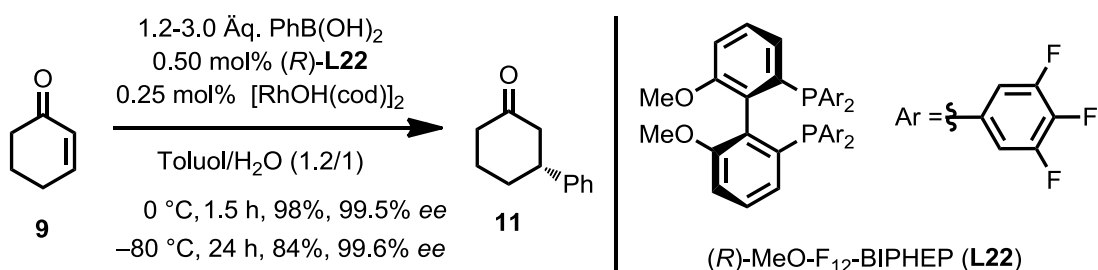
Die Umsetzung von  $\alpha$ -substituierten Alkenonen ist bis heute auf sehr wenige Beispiele limitiert. Csáky et al. zeigten eine Rhodium-katalysierte 1,4-Addition von Phenylboronsäure an 2-Phenyl-4-hydroxycyclopent-2-enone, wobei es sich allerdings um reine Substratkontrolle und nicht um Katalysatorkontrolle handelte.<sup>[106]</sup> Im Jahre 2010 stellten Genet und Mitarbeiter die Rhodium-katalysierte 1,4-Addition von Arylboronsäuren an die Baylis-Hillman-Addukte **40** vor, wodurch nach der 1,4-Addition und  $\beta'$ -Hydroxyeliminierung die Produkte **41** erhalten wurden. Durch chirale Phosphin-Liganden kam es zu einer vollständigen Inhibierung der Reaktion und der C1-symmetrische Dien-Ligand **L20** lieferte **41a** und **41b** in 25% Ausbeute und 84% Enantiomerenüberschuss (Schema 16), wohingegen ohne Liganden das Produkt **41** in 90% Ausbeute erhalten wurde.<sup>[107]</sup> Mit dem Sulfoxid-Olefin-Hybrid-Ligand **L21** konnte die Ausbeute (36%) nicht deutlich verbessert werden, allerdings konnte die Enantioselektivität der Reaktion (99% *ee*) deutlich gesteigert werden.<sup>[108]</sup>





**Schema 16:** Enantioselektive Addition an das Baylis-Hillman-Addukt **40**.<sup>[107-108]</sup>

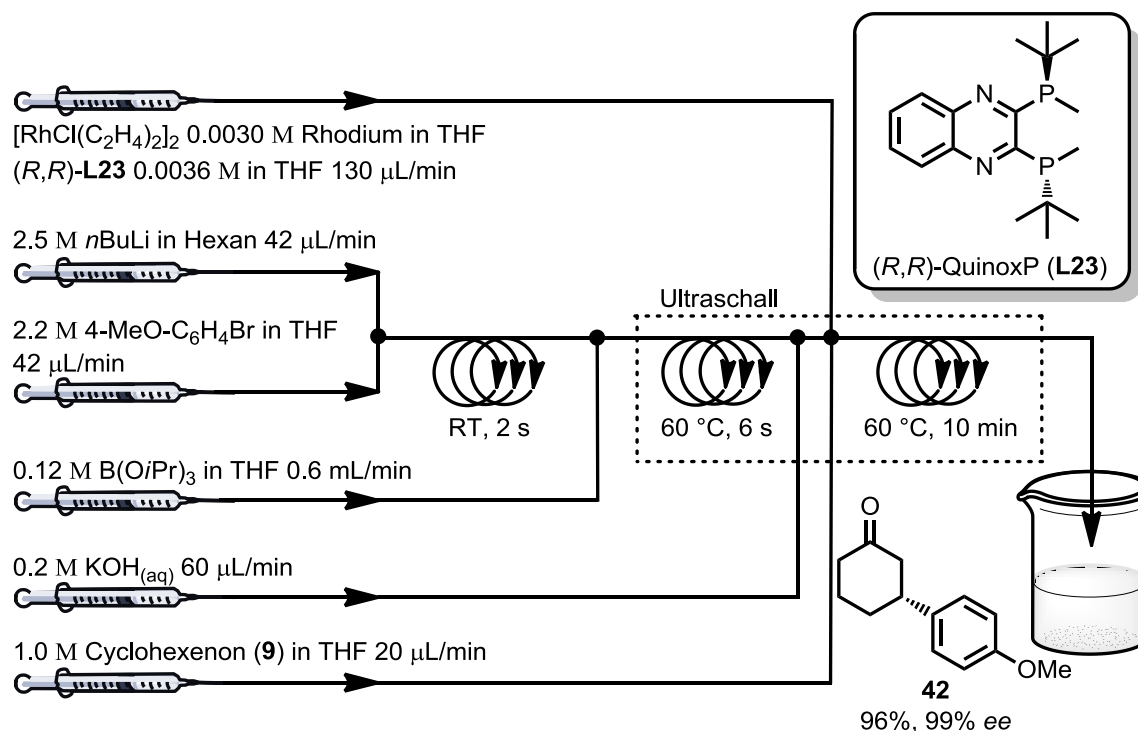
Im Jahre 2013 veröffentlichten Korenaga et al. die Rhodium-katalysierte 1,4-Addition von Arylboronsäuren bei tiefen Temperaturen ( $-80$  bis  $0$  °C).<sup>[109]</sup> Die Arbeitsgruppe zeigte, dass der Wechsel zum sehr elektronenarmen Liganden **L22** die Reaktivität des Rhodium-katalysators deutlich erhöht, wodurch es bei  $0$  °C möglich ist, Produkt **11** mit 98% Ausbeute und einem Enantiomerenüberschuss von 99.6% zu erhalten (Schema 17). Bei  $-80$  °C kann neben einer deutlichen Verlängerung der Reaktionszeit eine leichte Verringerung der Ausbeute beobachtet werden.



**Schema 17:** Rhodium-katalysierte 1,4-Addition bei tiefen Reaktionstemperaturen.<sup>[109]</sup>

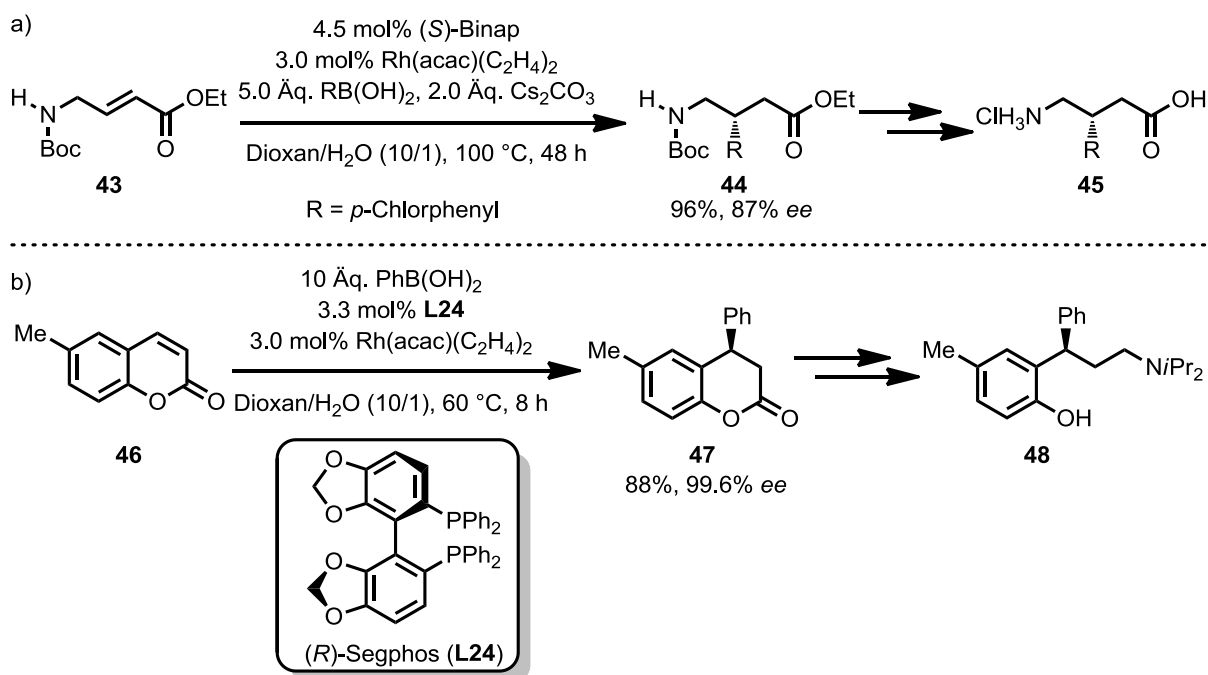
Flow Chemistry ist in den letzten Jahren sowohl für die Industrie als auch für die Wissenschaft eine attraktive Methode geworden, da ein hoher Zeitaufwand für die Isolierung von Intermediaten entfällt. Die Herausforderungen sind allerdings nicht zu vernachlässigen: eine Multistep-Synthese erfordert Lösungsmittel- und Katalysatorkompatibilität, eine Synergie der Durchflussgeschwindigkeit, sowie die Effekte von Nebenprodukten und Verunreinigungen aus vorgeschalteten Reaktionen müssen beachtet werden. Sehr problematisch sind zudem ausgefallene Feststoffe, die häufig zu einer Blockierung im Reaktor führen.

Bisher gibt es nur vereinzelt Beispiele zur Anwendung von Flow Chemistry in der asymmetrischen Katalyse mit hohen Enantioselektivitäten.<sup>[110]</sup> Der Grund hierfür ist, dass bei der Flow Chemistry in der Regel höhere Temperaturen verwendet werden müssen, um die Verweilzeiten in den Reaktoren zu verkürzen, wohingegen die meisten katalytischen Umsetzungen bei tiefen Temperaturen durchgeführt werden. Buchwald et al. erkannten, dass die Rhodium-katalysierten 1,4-Additionen für diese Methode geeignet sind, da für diese Katalyse meistens höhere Reaktionstemperaturen verwendet werden. So gelang es Buchwald und Mitarbeitern sowohl cyclische als auch acyclische 1,4-Addukte in 67-91% Ausbeute und 83->99% Enantiomerenüberschuss zu erhalten und dabei die Reaktionszeit von mehreren Stunden auf wenige Minuten zu verkürzen (Schema 18).<sup>[111]</sup>



**Schema 18:** Schematische Darstellung der 1,4-Addition unter Flow Chemistry-Bedingungen (Bild in Anlehnung an Buchwald et al.).<sup>[112]</sup>

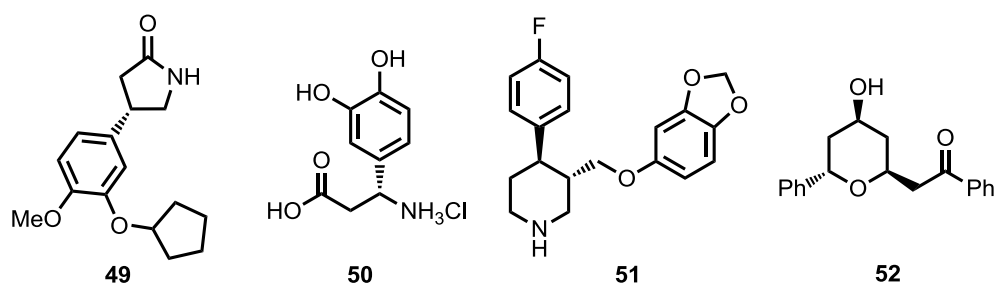
Die Hayashi-Miyaura-Reaktion fand bei der Synthese zahlreicher biologisch aktiver Substanzen ihre Anwendung.



**Schema 19:** Anwendung der Rhodium-katalysierten 1,4-Addition in der Totalsynthese von biologisch aktiven Verbindungen.<sup>[113]</sup>

Als eines der ersten Beispiele zeigten Helmchen und Mitarbeiter die Synthese von (–)-(R)-Baclofen (**45**), die als Schlüsselschritt eine Rhodium-katalysierte 1,4-Addition von *para*-Chlorophenylboronsäure an die  $\alpha,\beta$ -ungesättigte  $\gamma$ -Aminobuttersäure **43** enthält (Schema 19a).<sup>[113a]</sup> Die 1,4-Addition an das Coumarinderivat **46** ermöglichte die Synthese von (R)-Tolterodin (**48**, Schema 19b); ein wichtiges Medikament für die Urologie, welches bei Patienten mit dem Syndrom der überaktiven Blase eingesetzt wird.<sup>[113b]</sup>

Um einige weitere Beispiele zur Anwendung der Hayashi-Miyaura-Reaktion aufzuzeigen, seien an dieser Stelle die biologisch aktiven Verbindungen (–)-(R)-Rolipram (**49**),<sup>[114]</sup> (R)- $\beta$ -Dopa (**50**),<sup>[115]</sup> (–)-Paroxetin (**51**),<sup>[55a]</sup> und Diospongin B (**52**)<sup>[116]</sup> genannt. Im Übersichtsartikel von Frost et al. werden weitere Anwendungen beschrieben.<sup>[117]</sup>



**Abbildung 2:** Biologisch aktive Verbindungen, die über eine Rhodium-katalysierte 1,4-Addition hergestellt wurden.<sup>[55a, 114-116]</sup>

## I.5 Zwischenfazit zu den Übergangsmetallen

Die Kupfer-katalysierte 1,4-Addition von Metallorganen erfuh in den letzten 24 Jahren eine hohe Aufmerksamkeit, wobei jedoch die Übertragung von Alkyl nucleophilen im Vordergrund stand. In den letzten Jahren gab es einige Entwicklungen auf dem Forschungsgebiet der Kupfer-katalysierten 1,4-Addition von Arylmetallnucleophilen (meistens Zink- oder Aluminiumorganen). Im Vergleich zu Rhodiumkatalysatoren sind die Enantiomerenüberschüsse geringer (bis zu 98% für Kupfer, bis zu >99% für Rhodium), aber die neusten Forschungen zeigen, dass mit Kupferkatalysatoren die sehr reaktiven Grignardverbindungen verwendet werden können (siehe Schema 6). Ein weiterer Vorteil ist die Möglichkeit zur Addition an  $\alpha$ -substituierte cyclische Enone<sup>[118]</sup> und  $\alpha$ -Halogenenone,<sup>[119]</sup> welche zwar bisher nur mit Alkyl nucleophilen untersucht wurden, aber in der Rhodium- und Palladium-katalysierten 1,4-Addition nicht realisiert werden konnten.

Für die Palladium-katalysierte 1,4-Addition sind viele Präkatalysatoren und Liganden kommerziell erhältlich. Zudem werden meistens luftstabile Nucleophile eingesetzt, die Reaktionsbedingungen sind mild und viele funktionelle Gruppen werden toleriert. Acyclische und cyclische Enone und viele weitere Michael-Akzeptoren können in der Palladium-katalysierten 1,4-Addition umgesetzt werden. Die häufigste Nebenreaktion, die Heck-Eliminierung, konnte durch Palladium(II)katalysatoren mit nicht-kordinierenden Gegenionen verhindert werden, allerdings können keine Ester eingesetzt werden, da hier die Eliminierung rascher als die Protonierung erfolgt. Im Vergleich zur Rhodium-katalysierten 1,4-Addition kann die Menge an Phenylboronsäure halbiert werden.

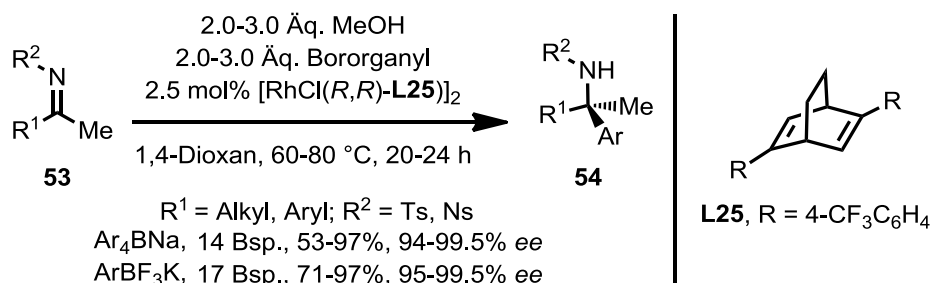
Rhodium-katalysierte 1,4-Additionen von Arylnucleophilen sind bisher am besten untersucht. Die Breite an Michael-Akzeptoren sowie an Metallnucleophilen ist sehr groß. Im Gegensatz zur Kupfer-katalysierten 1,4-Addition werden, wie auch bei der Palladium-katalysierten 1,4-Addition, häufig Nucleophile eingesetzt, die im wässrigen Milieu umgesetzt werden können. Zum Aufbau von quartären Stereozentren werden häufig Boroxine und Borate eingesetzt, von denen nur wenige kommerziell erhältlich sind. Weiterhin werden für viele Substrate Dien-Liganden genutzt, welche häufig über eine mehrstufige Synthese hergestellt werden müssen, da auch hier nur wenige kommerziell erhältlich sind. Im Gegensatz zur Palladium-katalysierten Addition können bei der Addition an Ester gute Ergebnisse erzielt werden.

## I.6 Metallkatalysierte asymmetrische Addition von Arylnukleophilen an Ald- und Ketimine

Chirale Amine sind in der Natur allgegenwärtig und bilden somit wichtige Struktur motive in natürlichen und vom Menschen dargestellten biologisch aktiven Molekülen. Daher ist es nicht verwunderlich, dass der stereoselektive Aufbau eines Stickstoff-gebundenen chiralen Zentrums intensiv untersucht wurde.<sup>[120]</sup> Metallkatalysierte enantioselektive Additionen erhielten auch hier eine große Aufmerksamkeit. So seien an dieser Stelle exemplarisch die Mannich-, die Aza-Friedel-Crafts- und die Aza-Morita-Baylis-Hillman-Reaktion oder auch die Cycloaddition an Imine oder Hydrazone genannt.<sup>[121]</sup> Die übergangsmetallkatalysierten Additionen von nicht-stabilisierten Organometallnukleophilen stellen hierbei ebenfalls ein wichtiges Feld dar (z.B. Allylierung, Alkylierung und Arylierung).<sup>[121]</sup>

Die meistverwendeten Katalysatoren zur Addition von Arylnukleophilen sind Rhodium(I)-katalysatoren, welche unter anderem zu 1,2-Additionen von Zinn-,<sup>[122]</sup> Titan-,<sup>[123]</sup> Zink-<sup>[124]</sup> und Bororganen<sup>[125]</sup> an Aldimine eingesetzt wurden.

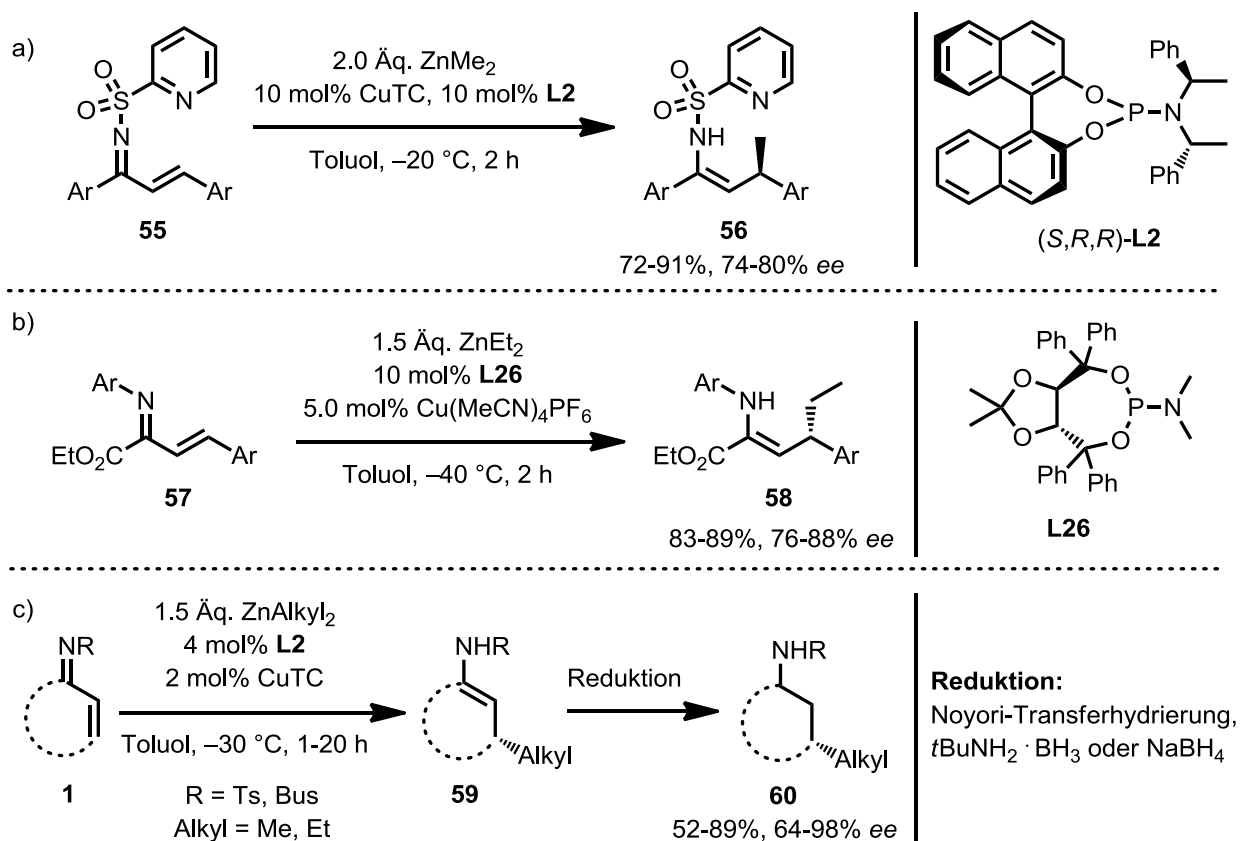
Die Erweiterung der Methode von Hayashi et al. auf die deutlich weniger reaktiven *N*-Tosyl- und *N*-Nosylketimine **53** führt zum Aufbau von  $\alpha$ -tertiären Aminen **54** (Schema 20).<sup>[126]</sup>



**Schema 20:** Rhodium-katalysierte 1,2-Addition an die Ketimine **53**.<sup>[126]</sup>

In den folgenden Jahren wurden weitere Additionen an Ketimine durch Rhodium-katalysierte enantioselektive 1,2-Addition von Arylboronsäuren,<sup>[127]</sup> Arylboroxinen<sup>[128]</sup> oder anderen Bororganen<sup>[129]</sup> untersucht. Neben Rhodium wurde ebenfalls die enantioselektive Palladium-katalysierte 1,2-Addition von Arylmetallnukleophilen an Ald- und Ketimine untersucht.<sup>[130]</sup> Die Kupfer-katalysierte 1,2-Addition von Arylboronsäuren an Ald- und Ketimine ist bisher im Gegensatz zur 1,2-Addition von Alkylnukleophilen nicht enantioselektiv bekannt.<sup>[131]</sup> Die Übersichtsartikel von Lin et al.,<sup>[132]</sup> Tomioka et al.<sup>[133]</sup> und Shi et al.<sup>[134]</sup> bieten eine gute Zusammenfassung zur Addition mit den entsprechenden Metallkatalysatoren. Zur Kupfer-katalysierten enantioselektiven 1,4-Addition von Alkylzinkreagenzien an  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Ketimine sind bisher lediglich drei Beispiele bekannt. 2005 zeigten Carretero et al. erstmals

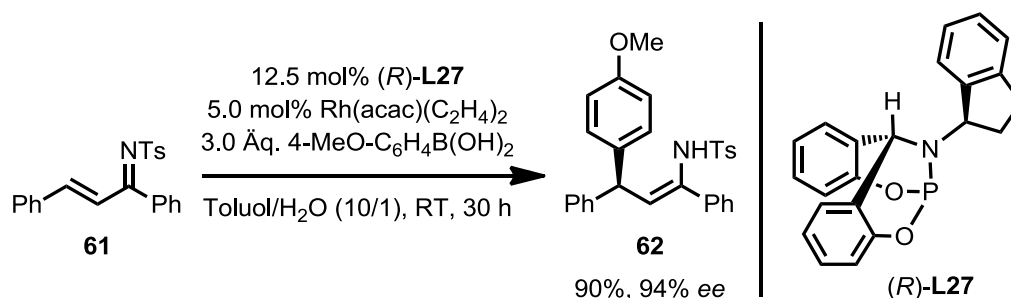
die Umsetzung verschiedener vom Chalkon abgeleiteter Imine,<sup>[135]</sup> wobei sich ergab, dass die Reaktivität in der 1,4-Addition stark von dem Amidsubstituenten abhängt: während *N*-Mesyl- oder *N*-Tosylimine keine Reaktivität in der Umsetzung mit Dimethylzink zeigten, konnte der 2-Pyridylsubstituent eine starke Aktivierung des Substrates **55** bewirken (Schema 21a). Ein Jahr später zeigten Palacios und Mitarbeiter durch die Umsetzung von  $\alpha$ -Imidoestern **57**, dass die Kupfer-katalysierte 1,4-Addition in Gegenwart des TADDOL-abgeleiteten Phosphoramidit-Liganden **L26** die Enamide **58** in sehr guten Ausbeuten und mit guten Enantiomerenüberschüssen liefert (Schema 21b).<sup>[136]</sup> Die Kupfer-katalysierte 1,4-Addition von Alkylmetallnukleophilen an  $\alpha,\beta$ -ungesättigte cyclische Imine **1** zeigten Zezschwitz et al. im Jahre 2014, wodurch nach Reduktion die Amide **60** in moderaten bis sehr guten Ausbeuten erhalten wurden (Schema 21c).<sup>[137]</sup>



**Schema 21:** Kupfer-katalysierte 1,4-Addition von Alkylzinkreagenzien an  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Imine.<sup>[135-137]</sup>

Die Rhodium-katalysierte 1,2- oder 1,4-Addition von Arylnukleophilen an  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Ketimine wurde trotz ihrer Ähnlichkeit zu Enonen bisher nur sehr vereinzelt untersucht. Die erste Rhodium-katalysierte 1,2-Addition an diese Verbindungen wurde erstmals von Zezschwitz et al. gezeigt, wobei hauptsächlich die Übertragung von Methyl und lediglich zwei Beispiele zur Aryladdition publiziert wurden.<sup>[137a, 138]</sup> Ein Beispiel zur 1,4-Addition an

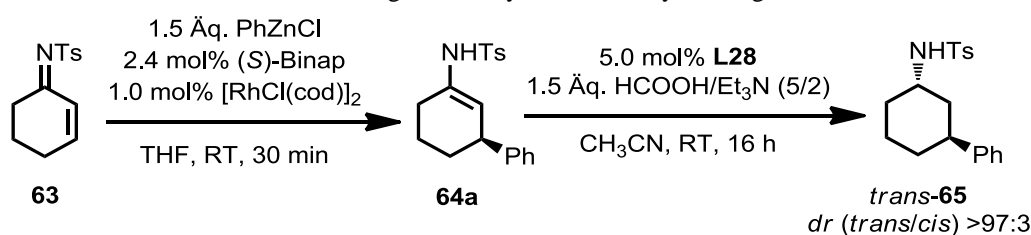
$\alpha,\beta$ -ungesättigte Ketimine zeigten Kim et al. Viele monodentate und bidentate Phosphorliganden zeigten in der Rhodium-katalysierten Addition keine Reaktivität; nur die Briphos-Liganden waren aktiv, wobei der Ligand **L27** der reaktivste war und das Produkt **62** in 90% Ausbeute und 94% Enantiomerenüberschuss lieferte (Schema 22).<sup>[139]</sup>



**Schema 22:** 1,4-Addition an das  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Ketimine **61**.<sup>[139]</sup>

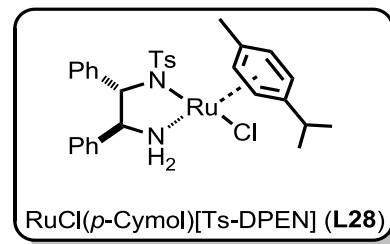
Im Rahmen der eigenen Masterarbeit wurde die 1,4-Addition von Phenylzinkchlorid an das cyclische  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Imine **63** untersucht. Die nach der 1,4-Addition erhaltenen Enamide **64a** sind sehr hydrolyseempfindlich und wurden daher mittels Noyori-Transferhydrierung in isolierbare Derivate überführt. Anfängliche Untersuchungen zur 1,4-Addition an **63** mit Phenylzinkchlorid in Bezug auf Katalysatorbeladung, Zeit und Temperatur wurden durchgeführt und zeigten die in Tabelle 4 erkennbaren optimierten Reaktionsbedingungen. Anschließend konnte gezeigt werden, dass zur Noyori-Transferhydrierung der racemische Katalysator **L28** unter Substratkontrolle verwendet werden kann (Tabelle 4, Eintrag 1).

**Tabelle 4:** Untersuchungen zur Noyori-Transferhydrierung.<sup>[140]</sup>



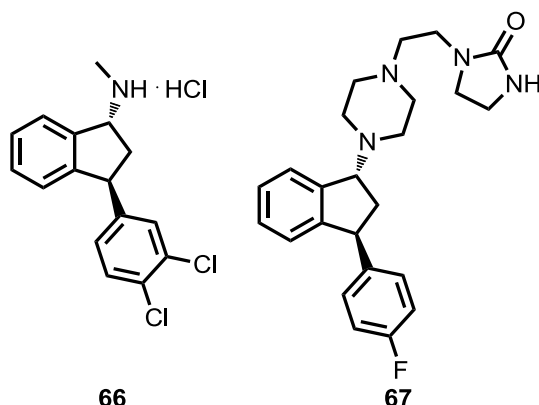
Eintrag	<b>L28</b>	Ausbeute [%]	$ee^{[a]}$ [%]
1	<i>rac</i>	89	92
2	( <i>S,S</i> )	78	99
3 <sup>[b]</sup>	( <i>S,S</i> )	93	99

[a] Bestimmt per HPLC. — [b] (*R*)-Binap wurde verwendet.



Die Hydrierung mit (*S,S*)-**L28** lieferte in Kombination mit (*S*)-Binap (**L12**) den *mismatched case* (Eintrag 2) und in Kombination mit (*R*)-Binap (**L12**) den *matched case* (Eintrag 3). In allen drei Umsetzungen hatte dies keinen Effekt auf das Diastereomerenverhältnis, sondern lediglich auf die Ausbeute.<sup>[140]</sup>

Eine Vielzahl von Verbindungen, welche in der medizinischen Chemie auf ihre pharmakologischen Eigenschaften untersucht werden, besitzen als Strukturmotiv diese 1-Amino-3-Aryl-Einheit. Exemplarisch seien an dieser Stelle (+)-Indatralin (**66**) und (+)-Irindalon (**67**) genannt (Abbildung 3). (+)-Indatralin (**66**) ist ein potenter Inhibitor, der die Wiederaufnahme von Dopamin, Serotonin und (*R*)-Noradrenalin blockiert.<sup>[141]</sup> (+)-Irindalon (**67**) weist durch die Blockierung von 5-HT<sub>2</sub>-Rezeptoren antihypertensive Eigenschaften auf.<sup>[142]</sup> Die Relevanz der enantioselektiven Darstellung biologisch aktiver Verbindungen zeigt sich anhand von (+)-Indatralin (**66**) und (+)-Irindalon (**67**). Das (+)-Enantiomer beider Verbindungen ist deutlich potenter als das (–)-Enantiomer [bei (+)-Indatralin (**66**) 20-mal].<sup>[142-143]</sup>

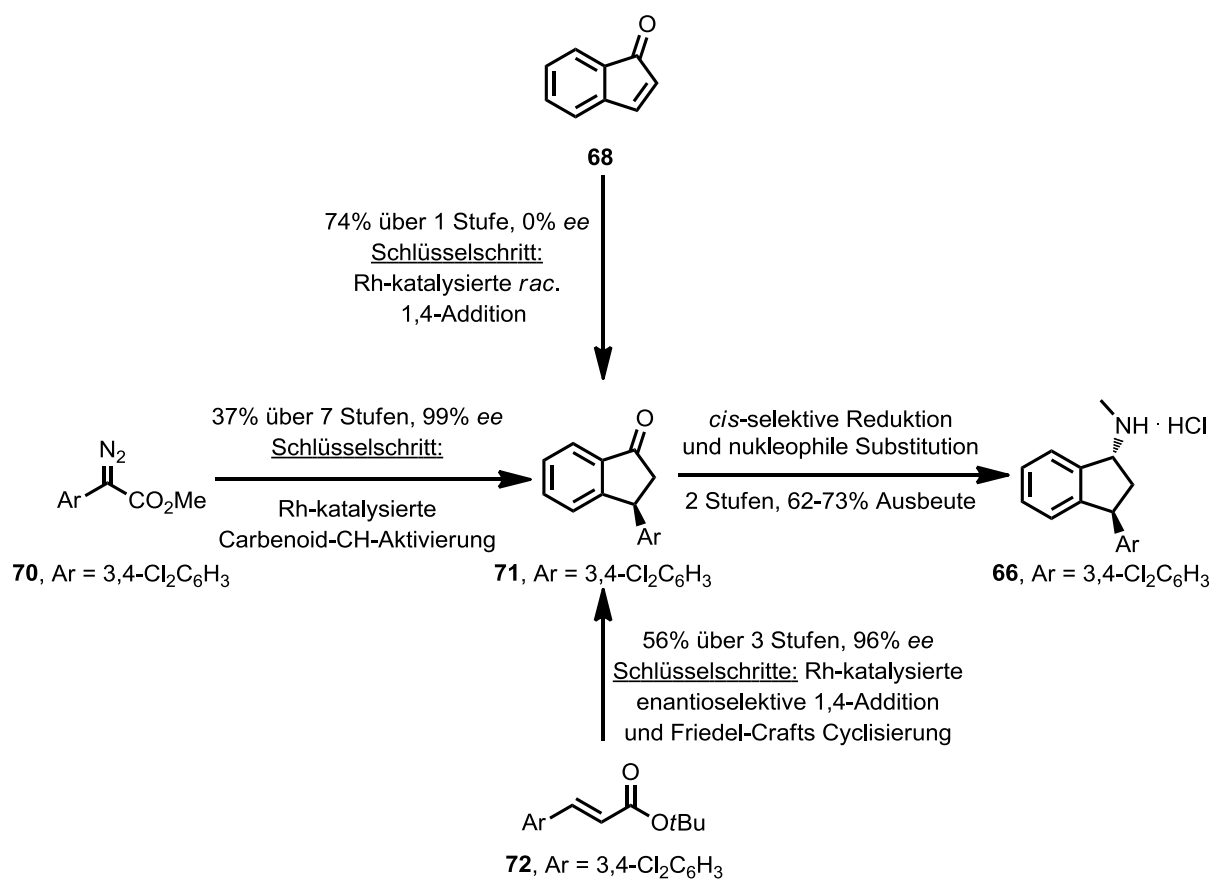


**Abbildung 3:** Biologisch aktive Verbindungen, die als Strukturmotiv eine 1-Amino-3-Aryl-Einheit enthalten.<sup>[141-142]</sup>

Die Synthese von (+)-Indatralin (**66**) stellten Juhl und Mitarbeiter im Jahre 2011 mittels einer Rhodium/Binap-katalysierten racemischen 1,4-Addition von 3,4-Chlorphenylboronsäure an Indenon (**68**) vor. Die Umsetzung mit enantiomerenreinem Binap lieferte das Keton **71** mit lediglich 25% Enantiomerenüberschuss. Dies führte dazu, dass nach der racemischen 1,4-Addition zusätzlich zur *cis*-selektive Reduktion mit Natriumborhydrid und Substitution mit einem Stickstoffnukleophil eine enzymatische Trennung durchgeführt werden musste (Schema 23).<sup>[144]</sup> Davies et al. gelangen in einer siebenstufigen Synthese die Darstellung von **71** in einer Gesamtausbeute von 37%. Als Schlüsselschritt ihrer Synthese wurde eine Rhodium-katalysierte Carbenoid-CH-Aktivierung zur enantioselektiven Einführung des aromatischen Rings durchgeführt. Die anschließende *cis*-selektive Reduktion mit K-Selectride<sup>®</sup> und nachfolgende Substitution mit einem Stickstoffnukleophil gelang in 62%



Ausbeute (Schema 23).<sup>[145]</sup> Die formale Totalsynthese von (–)-Indatralin (*ent*-**66**) zeigten Wu und Mitarbeiter durch eine Rhodium-katalysierte 1,4-Addition mittels Dien-Ligand an den  $\alpha,\beta$ -ungesättigten acyclischen Ester **72** als Schlüsselschritt gefolgt von einer Esterspaltung und anschließender Friedel-Crafts-Cyclisierung (Schema 23).<sup>[146]</sup>



**Schema 23:** Synthesemöglichkeiten von Indatralin (**66**).<sup>[144-146]</sup>

Die Forschung auf dem Gebiet der Rhodium-katalysierten 1,4-Addition von Arylorganylen an  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Imine ist bisher sehr wenig untersucht, stellt allerdings aufgrund der gezeigten Beispiele ein interessantes Forschungsgebiet dar.

## B. Aufgabenstellung

Im Rahmen der vorliegenden Dissertation sollte die von S. Hirner in der Arbeitsgruppe von Zezschwitz entwickelte Methode zur Bildung von *N*-Tosyliminen aus Cycloalkenonen zur Synthese weiterer  $\alpha,\beta$ -ungesättigter *N*-Tosylimine angewendet werden, wodurch die Substratbreite weiter erhöht und die Limitierung der Methode untersucht werden sollte.

Diese *N*-Tosylimine sollten in der enantioselektiven Rhodium-katalysierten 1,4-Addition und anschließenden Reduktion untersucht werden. Als Grundlage dieser Arbeit dienten die erlangten Erkenntnisse zur 1,4-Addition und Noyori-Transferhydrierung aus der eigenen Masterarbeit. Die Einschränkung der Noyori-Transferhydrierung, durch die ausschließlich die *trans*-konfigurierten Amide erhalten werden, sollte zudem durch eine geeignete *cis*-selektive Reduktionsmethode behoben werden. Mit der Erweiterung der Methode sollten so durch die Wahl des Reduktionsmittels die flexible enantio- und diastereoselektive Synthese von 1-Amino-3-Aryl-Strukturen ermöglicht werden. Weiterhin sollten neben Arylzinkreagenzien andere Arylnukleophile, wie z.B. Arylboronsäuren, Aryltitanate sowie Aluminiumorganyle, und der Einfluss von weiteren elektronenziehenden Gruppen am Stickstoff der Iminfunktion in der Rhodium-katalysierten 1,4-Addition untersucht werden, um so die Anwendbarkeit der Methode zu erweitern. Im Gegensatz zur Kupfer-katalysierten 1,4-Addition zeigt die Rhodium-katalysierte 1,4-Addition eine sehr hohe Katalysatorkontrolle bei Verwendung von 5-Alkylcyclohexenon-Substraten. Dies sollte durch die 1,4-Addition an das vom (*R*)-5-Methylcyclohex-2-enon abgeleitete *N*-Tosylimin (*R*)-**92** untersucht werden. Durch die Wahl des Reduktionsmittels sollte so die Synthese aller vier Stereoisomere des 3-Methyl-5-arylcyclohexylamids möglich sein.

Die zuvor synthetisierten Amide sollten zusätzlich durch einen oxidativen Abbau des Arylrests in cyclische  $\gamma$ -Aminosäuren überführt werden. Diese stellen vor allem aufgrund ihrer konformativen Fixierung eine interessante Verbindungsklasse für Peptidchemiker da.

Von besonderem Interesse war zudem die Untersuchung der Reaktivität des nach der Rhodium-katalysierten 1,4-Addition erhaltenen Enamids in der Umsetzung mit verschiedenen Elektrophilen und Nukleophilen. Der Fokus dieser Untersuchungen sollte auf dem Reaktivitätsunterschied des nach der Aufarbeitung erhaltenen Enamids **64a** sowie des Zink-Aza-Enolats **228** liegen. Unter Anderem sollte der Amidstickstoff allyliert und eine anschließende Aza-Claisen-Umlagerung durchgeführt werden, wodurch die Limitierung der Rhodium-katalysierten 1,4-Addition, die keine Substituenten in 2-Position toleriert, behoben wird.

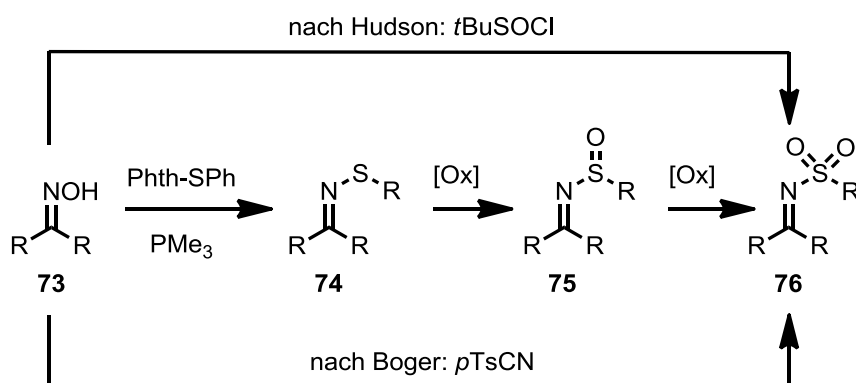
## C. Hauptteil

### I. Darstellung aktivierter Ketimine

Teile dieses Kapitels wurden bereits vorab publiziert: S. Hirner, J. Westmeier, S. Gebhardt, C. H. Müller, P. von Zezschwitz, *Synlett* **2014**, 25, 1697-1700.

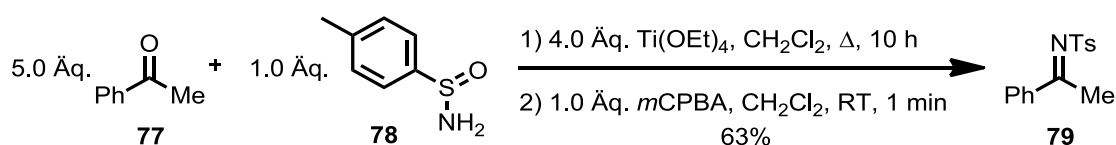
Aufgrund der vielseitigen Einsatzmöglichkeiten von Ald- und Ketiminen wurden bereits zahlreiche Synthesemethoden veröffentlicht; *N*-Alkyl- und *N*-Arylimine werden häufig über eine Kondensationsreaktion eines Aldehyds oder eines Ketons mit primären Aminen in Gegenwart einer Lewis-Säure in guten bis sehr guten Ausbeuten dargestellt.<sup>[147]</sup> *N*-Sulfonylimine sind von besonderem Interesse, da diese im Gegensatz zu *N*-Alkyl- und *N*-Aryliminen, wegen des starken elektronenziehenden Charakters der Sulfonylgruppe eine hohe Polarisierung der Doppelbindung erreichen und somit deutlich elektrophiler sind.<sup>[148]</sup> Zur Synthese von *N*-Sulfonyliminen ist aufgrund der geringen Nukleophilie des Sulfonylamids eine Aktivierung des Carbonyls durch eine starke Lewis-Säure (z.B.  $\text{TiCl}_4$ ,  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ,  $\text{WCl}_6$ ,  $\text{FeCl}_3$ ) nötig.<sup>[135, 149]</sup> Diese weitverbreitete Methode liefert gute bis sehr gute Ausbeuten, kann allerdings meistens nicht auf enolisierbare Aldehyde und Ketone angewendet werden.

Das Reaktivitätsproblem kann durch die Überführung des Ketons in ein Oxim **73**, dessen anschließende Umsetzung mit *N*-Phenylsulfonylphthalimid und Trimethylphosphin zum Imin **74** und abschließende Oxidation gelöst werden.<sup>[150]</sup> Eine direkte Darstellung des *N*-Sulfonylimins **76** aus dem Oxim **73** ist nach der Methode von Hudson et al. durch die Verwendung von Sulfinylchlorid,<sup>[151]</sup> oder mit Sulfonylcyanid<sup>[152]</sup> nach der Methode von Boger et al. möglich (Schema 24).



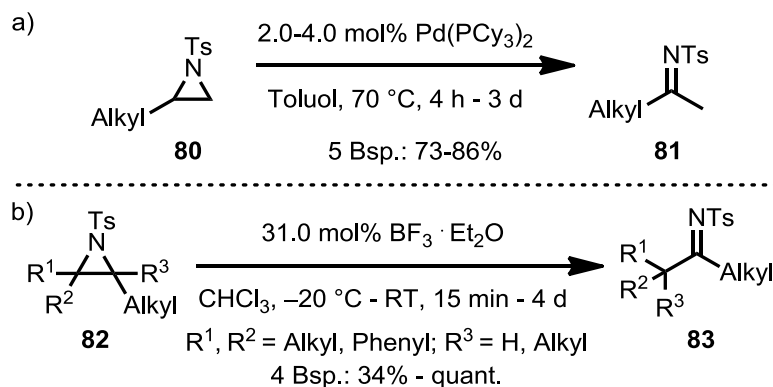
**Schema 24:** Darstellungsmöglichkeiten eines *N*-Sulfonylimins **76** aus einem Oxim **73**.<sup>[150-152]</sup>

Eine weitere Methode zur Herstellung von *tert*-Butylsulfonyl- oder *para*-Tolylsulfonyliminen ist die Umsetzung mit den nukleophileren Sulfinylamiden und anschließende Oxidation mit *m*CPBA (Schema 25).<sup>[153]</sup> Die Synthese von Ketiminen führt im Vergleich zu Aldiminen zu deutlich schlechteren Ausbeuten (Aldimine: 63-93%, Ketimine: 43-75%). Nachteilig ist bei dieser Synthese die zusätzliche Oxidation; außerdem ist *para*-Tolylsulfinylamid sehr teuer, aber im Multigramm-Maßstab über zwei Stufen herstellbar. Weiterhin muss zur Synthese von Ketiminen der fünffache Überschuss der Ketone eingesetzt werden.



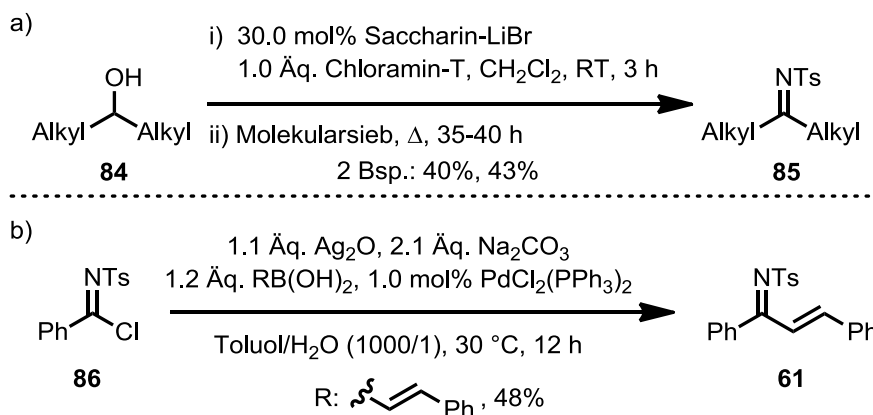
**Schema 25:** Iminbildung mit *para*-Tolylsulfinylamid **78** und anschließende Oxidation.<sup>[153]</sup>

Eine weitere Methode stellt die Palladium-katalysierte Isomerisierung von *N*-Tosylaziridinen **80** dar, wodurch methylsubstituierte Ketimine **81** in guten Ausbeuten zugänglich sind (Schema 27a).<sup>[154]</sup> Über eine Aza-Pinacol-Umlagerung konnten Nakayama et al. die Synthese von vier Ketiminen **83** zeigen (Schema 27b).<sup>[155]</sup>



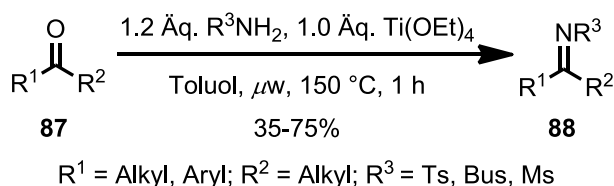
**Schema 26:** Darstellung einiger Ketimine durch Isomerisierung oder Umlagerung.<sup>[154-155]</sup>

Die Oxidation von Alkoholen **84** mit Chloramin-T in der Gegenwart eines Saccharin-Lithiumbromid-Komplexes lieferte Aldimine in sehr guten Ausbeuten, wohingegen Ketimine **85** nur in moderaten Ausbeuten erhalten wurden (40 bzw. 43%, Schema 27a).<sup>[156]</sup> Die Palladium-katalysierte Kreuzkupplung von Organoboronsäuren und *para*-Tosylbenzimidoylchloriden ermöglichte hingegen die Synthese von Ketiminen in guten bis sehr guten Ausbeuten (65-99%). Das  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Imin **61** konnte jedoch nur in 48% erhalten werden (Schema 27b).<sup>[157]</sup>



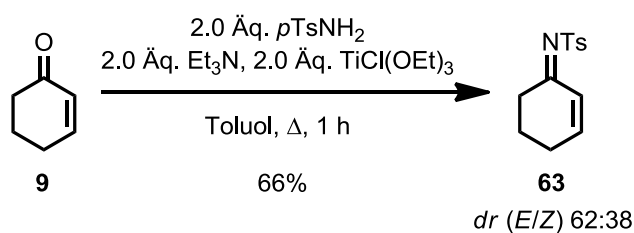
**Schema 27:** Weitere Darstellungsmethoden von aktivierten Iminen.<sup>[156-157]</sup>

Die neuste Entwicklung auf dem Gebiet der Darstellung von aktivierten Ketiminen zeigten Harutyunyan et al. unter Verwendung von Mikrowellenbestrahlung.<sup>[158]</sup> Die Kondensation zu Iminen war in der Mikrowelle bisher nur für die nukleophileren Sulfonylimine<sup>[159]</sup> oder für die reaktiveren Aldehyde<sup>[160]</sup> bekannt. In Gegenwart einer milden Lewis-Säure können nun auch Ketone **87** innerhalb von kurzen Reaktionszeiten zu aktivierten Sulfonyliminen **88** umgesetzt werden (Schema 28).



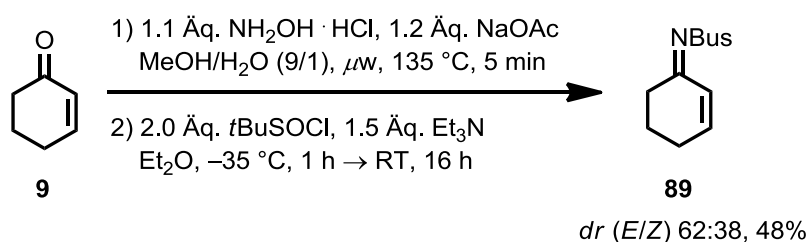
**Schema 28:** Kondensation in der Mikrowelle.<sup>[158]</sup>

S. Hirner untersuchte in der Arbeitsgruppe von Zezschwitz erstmals die Bildung von  $\alpha,\beta$ -ungesättigten *N*-Tosyliminen aus enolisierbaren Substraten wie Cyclohex-2-enon (**9**) mit *para*-Tosylamid unter verschiedenen Reaktionsbedingungen.<sup>[161]</sup> Durch die Umsetzung von Cyclohex-2-enon (**9**) mit 2.0 Äquivalenten Titantriethoxychlorid und 2.0 Äquivalenten Triethylamin in Toluol konnten unter Rückfluss 66% des Imins **63** erhalten werden. Dieses ist bei der Aufreinigung an Silica stabil und kann nach einer Umkristallisation als Feststoff erhalten werden.



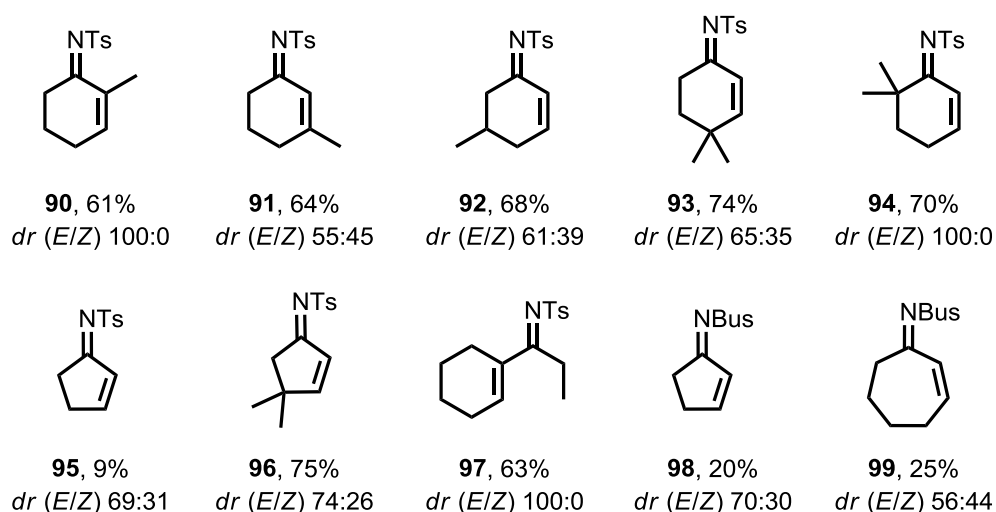
**Schema 29:** Darstellung des Imins **63**.<sup>[161]</sup>

J. Westmeier untersuchte in der Arbeitsgruppe von Zezschwitz die Synthese von  $\alpha,\beta$ -ungesättigten *tert*-Butylsulfonyliminen nach der Methode von Weinreb. Die *N*-Busylgruppe verleiht dem Imin ähnliche elektronische Eigenschaft wie die *N*-Tosylgruppe, allerdings ist erstere bereits unter sauren Bedingungen abspaltbar.<sup>[162]</sup> Durch die Überführung von Cyclohex-2-enon (**9**) in das entsprechende Oxim und anschließende Umsetzung mit *tert*-Butylsulfinylchlorid gelang die Synthese des *N*-Busylimins **89** in 48% Ausbeute (Schema 30).<sup>[137a, 161]</sup>



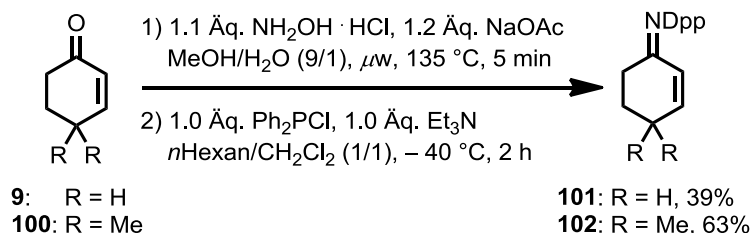
**Schema 30:** Darstellung des *tert*-Butylsulfinylimins **89**.<sup>[137a, 161]</sup>

Die von S. Hirner und J. Westmeier entwickelten Methoden zur Darstellung von *N*-Sulfonyliminen konnten auf weitere  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Ketone übertragen werden.<sup>[137a, 161]</sup> Während substituierte Cyclohex-2-enon- und Cyclopent-2-enonderivate in guten Ausbeuten hergestellt werden konnten, gelang die Umsetzung des Cyclopent-2-enons (**39**) nur einmalig in 9%. Hierfür ist die geringe Stabilität dieses Substrats verantwortlich. Die Synthese der fünf- und siebengliedrigen *N*-Busylimine **98** und **99** führte zu einer geringen Ausbeute von 20 bzw. 25%.<sup>[137a, 161]</sup>



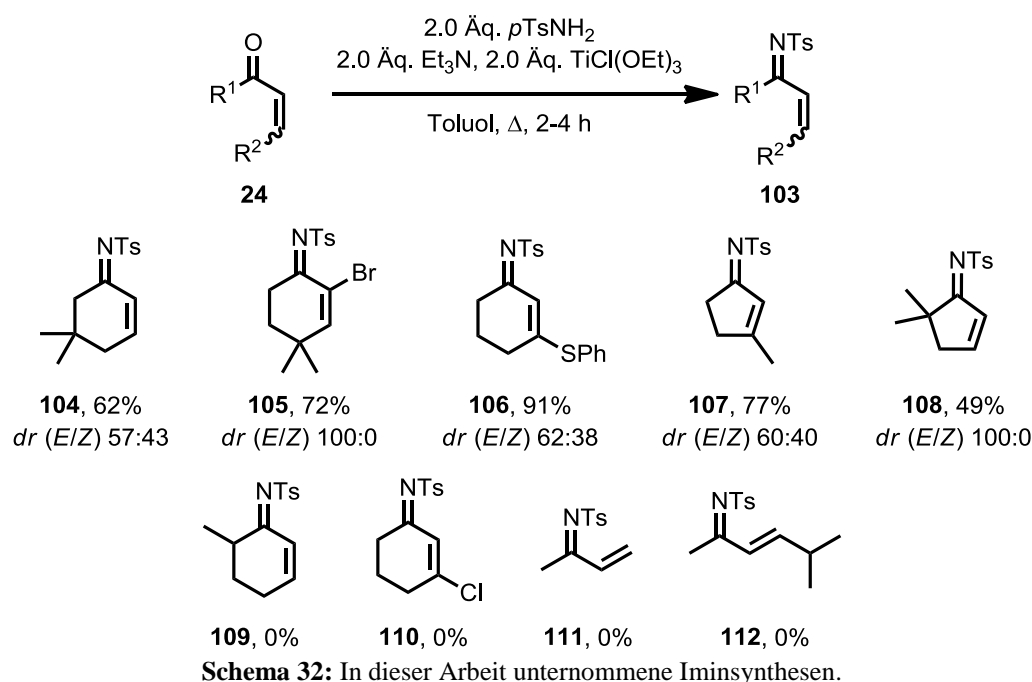
**Abbildung 4:** Übersicht der bereits synthetisierten *N*-Sulfonylimine.<sup>[137a, 161]</sup>

Die Diphenylphosphinoylgruppe (Dpp) führt im Vergleich zur Tosylgruppe zu einer etwas geringeren Aktivierung der C,N-Doppelbindung. Dennoch stellen auch diese Imine für nukleophile Additionen interessante Strukturen dar, da die Phosphinoylgruppe im Gegensatz zur *N*-Tosylgruppe bereits im schwach sauren Milieu abspaltbar ist.<sup>[163]</sup> Hutchins et al. zeigten die Synthese von  $\alpha,\beta$ -ungesättigten *N*-Phosphinoyliminen durch die Umsetzung von Oximen mit Chlordiphenylphosphin.<sup>[164]</sup> Diese Imine wurden allerdings nicht isoliert, da Bedenken bezüglich ihrer Stabilität bestanden. J. Westmeier begann in der Arbeitsgruppe von Zezschwitz mit der Synthese des Imins **100** nach den Bedingungen von Hutchins et al. und untersuchte dessen Isolierung.<sup>[137a, 161]</sup> Hierbei konnte er zeigen, dass das substituierte Imin **102** bei  $-28\text{ }^{\circ}\text{C}$  für mindestens zwei Jahre lagerstabil ist. Die Synthese des unsubstituierten Phosphinoylimins **101** war bis zu diesem Zeitpunkt nicht literaturbekannt; durch die Überführung von Cyclohex-2-enon (**9**) in ein Oxim und anschließende Umsetzung unter den Reaktionsbedingungen von Hutchins et al. wurde das Produkt **101** in 39% Ausbeute über zwei Stufen erhalten. Imin **101** konnte aufgrund der Hydrolyseempfindlichkeit allerdings nicht durch Säulenchromatographie, sondern lediglich durch Umkristallisation aufgereinigt werden.<sup>[137a, 161]</sup>

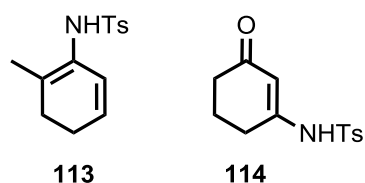


**Schema 31:** Synthese der *N*-Phosphinoylimine **101** und **102**.<sup>[137a, 161]</sup>

Nach der Methode von S. Hirner wurde innerhalb dieser Dissertation die Substratbreite der Iminbildung weiter untersucht. Die Imine **104-108** wurden in guten bis sehr guten Ausbeuten dargestellt (49-91%, Schema 32). Im Gegensatz zu den Iminen **104** und **107-112** ist das Imin **105** aufgrund des Halogenids nicht geeignet für die Rhodium-katalysierte 1,4-Addition; dieses stellt allerdings ein interessantes Substrat für eine CBS-Reduktion, wie sie bereits an den Ketonen bekannt ist, dar.<sup>[165]</sup> Das Imin **106** kann analog zu dem entsprechenden Keton für eine Additions-Eliminierungs-Sequenz mit einem Organocuprat genutzt werden, um 3-substituierte  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Imine zu erhalten.<sup>[166]</sup>



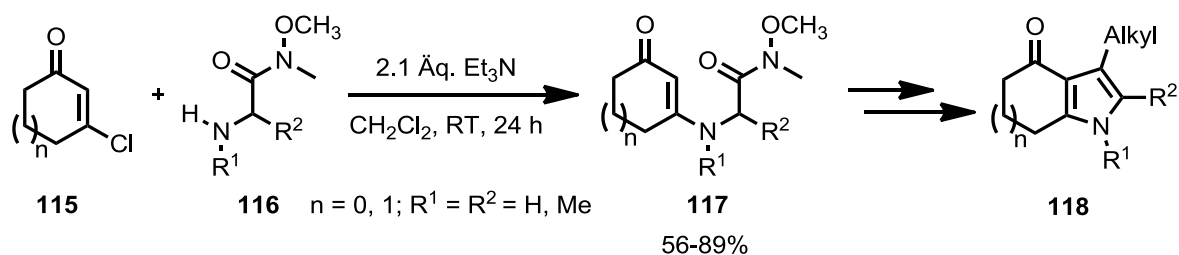
6-Methylcyclohex-2-enon lieferte nach drei Stunden bei vollständigem Umsatz nicht das Produkt **109**. Nach Säulenchromatographie an Silica wurden mehrere Verbindungen als Mischfraktion erhalten, die nicht weiter charakterisiert wurden. Das  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum deutet allerdings darauf hin, dass unter anderem *N*-(2-Methylcyclohexa-1,5-dien-1-yl)-4-methylbenzolsulfonamid (**113**, Abbildung 5) entstanden ist. Das vinyloge Säurechlorid 3-Chlorcyclohex-2-enon (**94**,  $n = 1$ ) führte innerhalb von drei Stunden zu keinem vollständigem Umsatz und als Hauptkomponente wurde das Additions-Eliminierungsprodukt *N*-(3-Oxocyclohex-1-en-1-yl)-4-methylbenzolsulfonamid (**114**, Abbildung 5) erhalten.



**Abbildung 5:** Verbindungen, die anstatt **109** und **110** erhalten wurden.

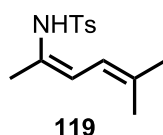
Diese Additions-Eliminierungs-Reaktion machten sich z.B. González-Ortega et al. zur Synthese von Pyrrolen **118** zunutze (Schema 33). Die Umsetzung von  $\beta$ -Chlorcycloalkenonen **115** mit  $\alpha$ -Aminoweinrehamiden **116** und Triethylamin in Dichlormethan führte bei Raumtemperatur zu 56-89% Ausbeute.<sup>[167]</sup>





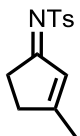
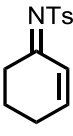
**Schema 33:** Additions-Eliminierungsreaktion zur Synthese von **117**.<sup>[167]</sup>

Weiterhin sollte versucht werden, das Imin **111** mit terminaler Doppelbindung unter den Bedingungen zu erhalten. Das leicht polymerisierbare Methylvinylketon führte allerdings zu keiner Produktbildung, sondern ausschließlich zu Zersetzungsprodukten. Die Umsetzung des (*E*)-5-Methylhex-3-en-2-ons führte innerhalb von 3 Stunden zu vollständigen Umsatz. Das gewünschte Imin **112** wurde hierbei nicht erhalten. Als Hauptverbindung wurde mittels  $^1\text{H}$ -NMR-Spektroskopie *N*-(5-Methylhexa-2,4-dien-2-yl)-4-methylbenzolsulfonamid (**119**, Abbildung 6) identifiziert. Das unerwünschte Enamid wurde nicht weiteraufgereinigt, sodass keine Aussage über die Ausbeute getroffen werden kann.



**Abbildung 6:** Aus (*E*)-5-Methylhex-3-en-2-ons und  $p\text{TsNH}_2$  wurde das Enamid **119** erhalten.

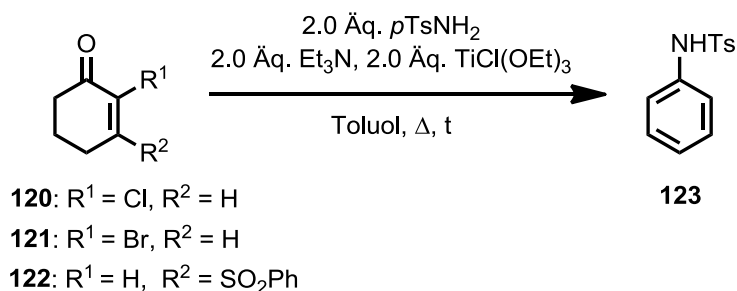
Wie sich beim Imin **107** zeigte, führte die Aufarbeitung unter den bekannten Bedingungen [experimenteller Teil, General Procedure (GP1)] zu 44% Ausbeute. Diese konnte trotz Säulenchromatographie an Silica nur abgeschätzt werden, da das überschüssige *para*-Tosylamid nicht abgetrennt werden konnte. Die erneute Durchführung des Versuchs zeigte, dass eine wässrige Aufarbeitung mit 2 M NaOH zur vollständigen Entfernung des *para*-Tosylamids führte, sodass das Imin **107** in 77% Ausbeute erhalten werden konnte (Abbildung 7). Um zu untersuchen, ob diese Aufarbeitung auch bei dem vom Cyclohex-2-enon abgeleiteten Imin **63** zu einer Erhöhung der Ausbeute führt, wurde diese Reaktion erneut durchgeführt und ebenfalls mit 2 M NaOH gewaschen. Hierbei konnte das Imin jedoch nach Säulenchromatographie nur in 22% erhalten werden.

		
	<b>107</b>	<b>63</b>
Aufarbeitung nach GP1	44%	66%
Aufarbeitung mit 2 M NaOH	77%	22%

**Abbildung 7:** Einfluss der Aufarbeitung auf die Ausbeute der Imine **107** und **63**.

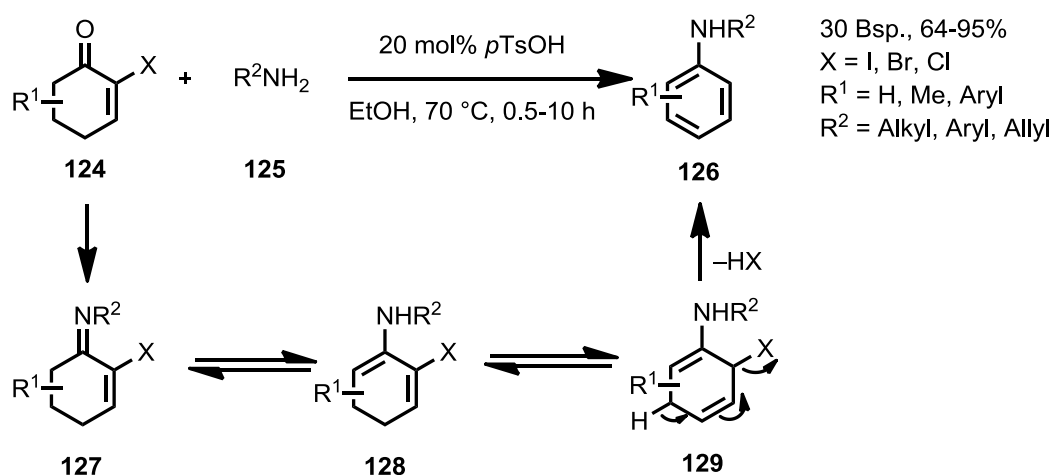
Die Umsetzung der  $\alpha$ -Halogenketone **120** und **121** sowie des 3-(Phenylsulfonyl)cyclohex-2-enons (**122**) führten unter der von S. Hirner entwickelten Methode ausschließlich zur Dehalogenierung bzw. Desulfonierung, wodurch der Aromat **123** in moderaten bis guten Ausbeuten erhalten wurde (Tabelle 5).

**Tabelle 5:** Umsetzung der Enone **120**, **121** und **122**.



Eintrag	Substrat	t [h]	Ausbeute [%]
1	<b>120</b>	3	62
2	<b>121</b>	3	68
3	<b>122</b>	1.5	48

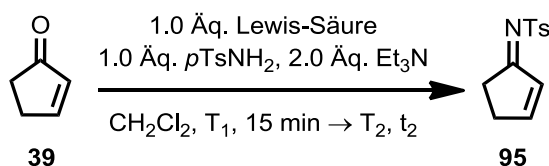
Die Bildung des Aromaten **123** könnte dem von Maycock et al. postulierten Reaktionsmechanismus entsprechen. Die Arbeitsgruppe um Maycock veröffentlichte 2013 die Synthese von sekundären Arylaminen **126** durch die Kondensation von  $\alpha$ -Halogenketonen **124** mit verschiedenen Aminen **125** in Gegenwart von *para*-Toluolsulfonsäure und postulierte den in Schema 34 gezeigten Reaktionsmechanismus.<sup>[168]</sup> Zunächst könnte eine Kondensation zum Imin **127** erfolgen, welches im Gleichgewicht mit dem Enamin **128** liegt. Nach einer Isomerisierung könnte durch Eliminierung der Aromat **126** entstehen.



**Schema 34:** Von Maycock et al. postulierter Mechanismus zur Aromatisierung von **124**.<sup>[168]</sup>

Die Synthese des Cyclopent-2-enon abgeleiteten Imins **95** führte bei S. Hirner einmalig zu einer Ausbeute von 9%.<sup>[161]</sup> Weitere Versuche zur Reproduktion dieser Ausbeute führten allerdings zur vollständigen Zersetzung des Startmaterials **39**. Die Reaktion sollte daher erneut bei verschiedenen Temperaturen und mit unterschiedlich starken Titan-basierten Lewis-Säuren untersucht werden. Alle Reaktionen wurden mittels  $^1\text{H}$ -NMR-Spektroskopie verfolgt. Die Umsetzung mit Titantriethoxychlorid führte sowohl bei  $-20^\circ\text{C}$  wie auch bei Raumtemperatur nach 23 Stunden zu keinem Umsatz (Tabelle 6, Eintrag 1). Eine Temperaturerhöhung führte zu einer partiellen Zersetzung des Enons **39** (Eintrag 2). Die Verwendung der starken Lewis-Säure Titantetrachlorid führte bereits bei Raumtemperatur zur vollständigen Zersetzung (Eintrag 3); dies konnte durch eine Verringerung der Temperatur auf  $-20^\circ\text{C}$  nicht vermieden werden (Eintrag 4).

**Tabelle 6:** Untersuchungen zur Bildung des Imins **95**.



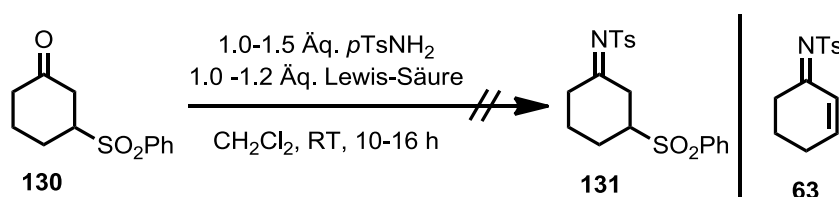
Eintrag	Lewis-Säure	$T_1$ [ $^\circ\text{C}$ ]	$T_2$ [ $^\circ\text{C}$ ]	$t_2$ [h]	Ergebnis
1 <sup>[a]</sup>	$\text{TiCl}(\text{OEt})_3$	$-20$	RT	23	kein Umsatz
2	$\text{TiCl}(\text{OEt})_3$	0	$\Delta$	22.5	partielle Zersetzung
3	$\text{TiCl}_4$	0	RT	17	Zersetzung
4	$\text{TiCl}_4$	$-20$	$-20$	17.5	Zersetzung

[a] Erst nach 24 h wurde auf Raumtemperatur erwärmt.

Zeitgleich zu diesen Untersuchungen verfolgte J. Westmeier in seiner Dissertation weitere Synthesemöglichkeiten zur Darstellung des Imins **95**. Hierbei gelang es ihm, über die Synthese des Sulfinylimins mit anschließender Oxidation mit *m*CPBA das Rohprodukt **95** in 96% Ausbeute zu erhalten. Allerdings führte eine Aufreinigung an Silica oder eine Kristallisation aus Toluol/*n*-Hexan zur Zersetzung, weshalb die Arbeiten zur Synthese des sehr empfindlichen Substrats **95** über diese Methode zunächst eingestellt wurden.

Um eine Isolierung des Imins **95** eventuell zu ermöglichen, wurde die Maskierung der Doppelbindung in Betracht gezogen. Als Modellsubstrat wurde Cyclohex-2-enon (**9**) verwendet, da so die Ergebnisse mit der Methode nach S. Hirner verglichen werden können. Zunächst wurde Cyclohex-2-enon (**9**) zu dem Sulfon **130** in 84% Ausbeute umgesetzt.<sup>[169]</sup> Nach Bildung des entsprechenden Imins **131** sollte die Rückbildung der C,C-Doppelbindung durch basenkatalysierte Abspaltung der Arylsulfonsäure mit DBU, Triethylamin, Natriumcarbonat, Natriummethanolat oder basischem Aluminiumoxid durchgeführt werden.<sup>[170]</sup>

**Tabelle 7:** Umsetzung von **130** in Gegenwart verschiedener Titan-basierter Lewis-Säuren.



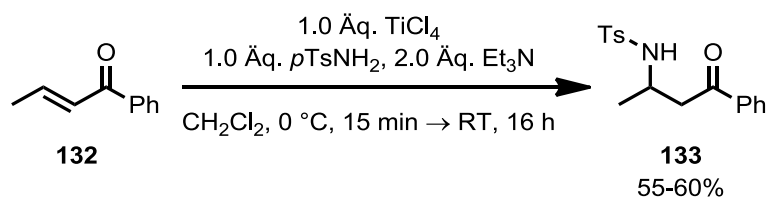
Eintrag	Lewis-Säure	Ergebnis
1	Ti(OEt) <sub>4</sub>	anteilige Bildung von <b>63</b>
2	TiCl(OEt) <sub>3</sub>	<b>63</b> wurde erhalten
3	TiCl <sub>4</sub>	Zersetzung
4 <sup>[a]</sup>	Ti(OiPr) <sub>4</sub>	41% Imin <b>63</b>

[a] Unter Rückfluss; + 20 mol% ZnCl<sub>2</sub> verwendet.

Die Reaktion wurde mit unterschiedlich starken Titan-basierten Lewis-Säuren durchgeführt. Hierbei zeigte sich, dass bei Raumtemperatur sowohl mit Titan-tetraethoxid als auch mit Titan-triethoxychlorid anteilig die Sulfonylgruppe eliminierte, sodass direkt das Imin **63** entstand; wohingegen mit der starken Lewis-Säure Titan-tetrachlorid ausschließlich Zersetzung eintrat (Tabelle 7, Einträge 1-3). Die Verwendung von Titan-tetraisopropoxid in Kombination mit 20 mol% Zinkchlorid führte in 10 Stunden unter Rückfluss ebenfalls zum Imin **63** in 41% Ausbeute (Eintrag 4). Um zu untersuchen, ob die Abspaltung erst nach der Iminbildung erfolgte, wurde dieser Versuch auch ohne *para*-Tosylamid durchgeführt.

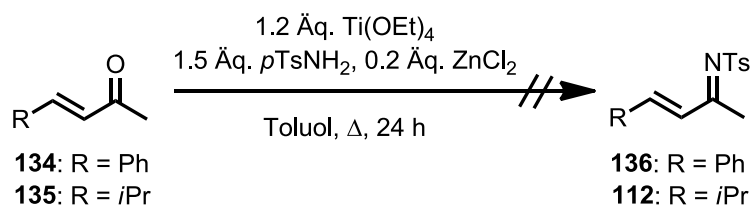
Tatsächlich wurde bereits nach zwei Stunden Cyclohex-2-enon (**9**) nachgewiesen. Dies führt zu der Annahme, dass die Eliminierung vor der Bildung des Imins **131** erfolgte. Damit kann auf diese Weise nicht ein stabiler Vorläufer für das instabile Imin **95** gebildet werden.

Die Synthese acyclischer  $\alpha,\beta$ -ungesättigter Substrate ist über die klassische Kondensation des entsprechenden Enons mit *para*-Tosylamid in Gegenwart einer starken Lewis-Säure wie Titanatetrachlorid auf Enone beschränkt, bei denen die C,C-Doppelbindung durch Konjugation stabilisiert ist.<sup>[171]</sup> Das Imin des Enons **132** sollte daher unter den klassischen Bedingungen der Kondensation synthetisiert werden. Unter den Reaktionsbedingungen wurde als Hauptprodukt das 1,4-Addukt **133** in 55-60% Ausbeute erhalten (Schema 35). Die ausschließliche Bildung des 1,4-Additionsprodukts **133**, nicht des Kondensationsprodukts, entspricht den Ergebnissen von Chen et al. Diese erhielten das Produkt **133** in 88% durch die Verwendung von Vanadyltriflat als Lewis-Säure.<sup>[172]</sup>



**Schema 35:** Umsetzung von **132**.

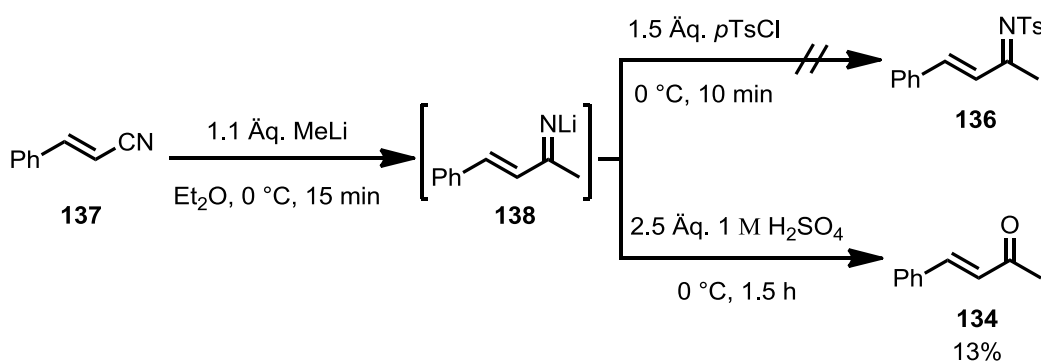
Die Enone **134** und **135** wurden nach einer Methode von Feng et al. umgesetzt.<sup>[173]</sup> Nach 24 Stunden unter Rückfluss wurde kein vollständiger Umsatz beobachtet und nur nicht identifizierte Zersetzungsprodukte erhalten (Schema 36).



**Schema 36:** Versuchte Darstellung der Imine **136** und **112**.

Eine weitere Synthesemöglichkeit ist die Addition eines Metallorganyls an ein Nitril **137** und anschließende Umsetzung des Metalloimins **138** mit *para*-Tosylchlorid zum Imin **136**. In der Literatur finden sich nur wenige Beispiele zur Addition von Metallorganen an Nitrile mit anschließender Umsetzung zu einem isolierbaren Imin. Häufig werden die erhaltenen Metalloimine mit Trimethylsilylchlorid in das entsprechende *N*-Trimethylsilylimin überführt

und anschließend in einer weiteren 1,2-Addition umgesetzt, wodurch nach der wässrigen Aufarbeitung das freie Amin erhalten wird.<sup>[174]</sup> Die weitere Umsetzung von Silyliminen mit Sulfonylchloriden zu aktivierten Iminen zeigten Georg und Mitarbeiter. Die Arbeitsgruppe zeigte ein Beispiel für ein  $\alpha,\beta$ -ungesättigtes Aldimin, jedoch ohne eine Ausbeute anzugeben.<sup>[175]</sup> Die 1,2-Addition an  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Nitrile ist lediglich bekannt unter anschließender Hydrolyse zum Keton.<sup>[176]</sup> In den eigenen Arbeiten sollte zunächst Methyllithium addiert und anschließend das Metalloimin **138** mit *para*-Tosylchlorid umgesetzt werden.



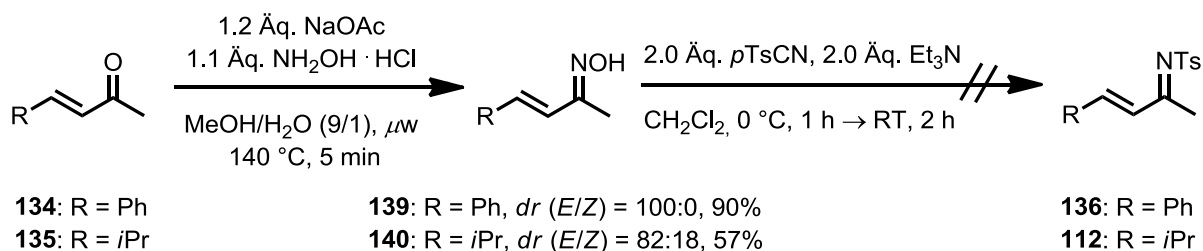
**Schema 37:** 1,2-Addition an das Nitril **137** und nachfolgende Umsetzung.

Bereits nach 15 Minuten konnte ein vollständiger Umsatz des Nitrils **137** per Dünnschichtchromatographie detektiert werden. Die Zugabe von *para*-Tosylchlorid führte jedoch zu unbekannten Zersetzungsprodukten (Schema 37). Die Reaktion wurde erneut durchgeführt und anschließend zum Enon **134** hydrolysiert. Hierbei konnte neben unbekannten Zersetzungsprodukten 13% des Enons **134** erhalten werden. Dies lässt darauf schließen, dass bereits die 1,2-Addition zu vielen Nebenreaktionen führte.

Weitere Untersuchungen könnten bei tieferen Temperaturen und mit anderen Metallorganen durchgeführt werden. Weiterhin sollte das Metalloimin **138** durch die Verwendung von Trimethylsilylchlorid in ein *N*-Trimethylsilylimin überführt werden, da die Umsetzung dieser nach Georg et al. vielversprechende Ergebnisse zeigte. Die Verwendung von Certrichlorid in Kombination mit einem Metallorganyl hingegen führt ausschließlich zur zweifachen Addition.<sup>[177]</sup>

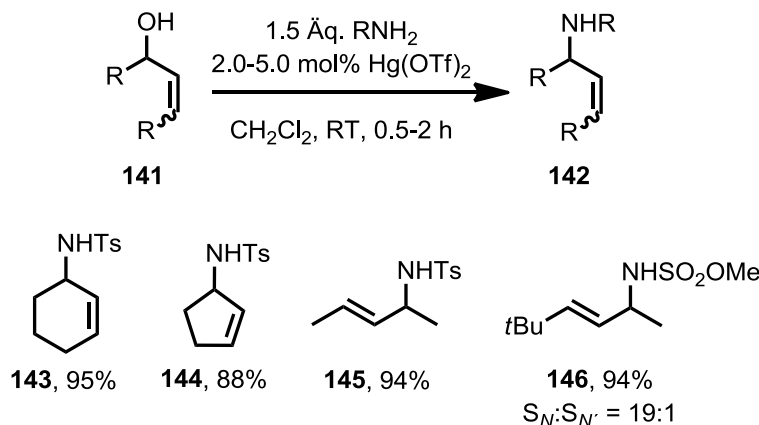
In Anlehnung an die Arbeiten von J. Westmeier wurden die Oxime **139** und **140** unter Mikrowellenbestrahlung hergestellt. Die Umsetzung der Oxime **139** und **140** nach der

Methode von Boger et al. führte zu zahlreichen nicht identifizierten Verbindungen, allerdings nicht zu den gewünschten Produkten **136** und **112**.



**Schema 38:** Synthese der Oxime und Versuch zur nachfolgenden Umsetzung mit *para*-Tosylcyanid.

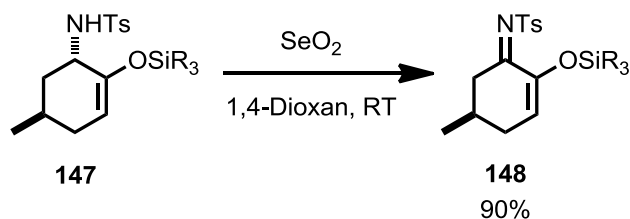
2011 publizierten Yamamoto et al. eine Methode zur Aminierung von Allylalkoholen unter Quecksilber-Katalyse (Schema 39).<sup>[178]</sup>



**Schema 39:** Synthese verschiedener Allylamine **142** nach Yamamoto et al.<sup>[178]</sup>

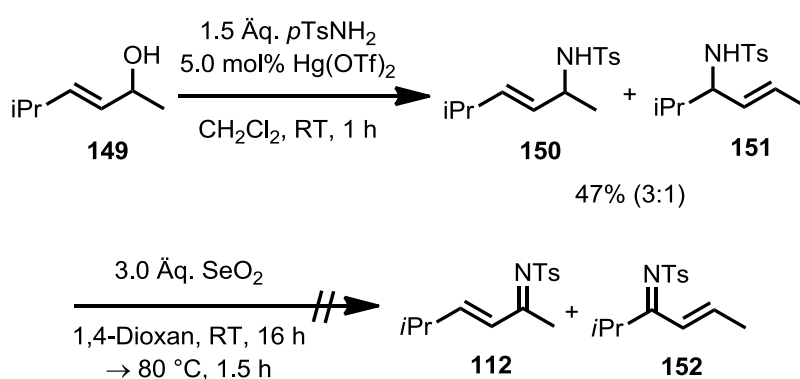
Hierbei konnten sowohl für das Cyclohex-2-enylsystem **143** als auch für das Cyclopent-2-enylsystem **144** sowie für acyclische aliphatische Verbindungen z.B. **145** gute bis sehr gute Ausbeuten erhalten werden. Die Umsetzung von unsymmetrischen Allylalkoholen lieferte vorrangig das thermodynamisch stabilere Produkt **146**.

Die Oxidation des Allylamids **147** mit Selendioxid zum Imin **148** zeigten Magnus et al. in 90% Ausbeute.<sup>[179]</sup>



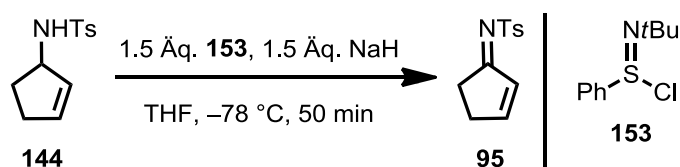
**Schema 40:** Oxidation des Allylamids **147** mit Selendioxid.<sup>[179]</sup>

Parallel zu den Arbeiten von J. Westmeier zur Synthese der cyclischen Derivate nach dieser Methode wurde in den eigenen Arbeiten die Umsetzung von **149** nach diesen Methoden untersucht.<sup>[178]</sup> Hierbei ergab sich ein zu erwartendes geringes 3:1 Verhältnis von  $S_N$ -Produkt **150** zu  $S_N'$ -Produkt **151**. Die anschließende Oxidation des Isomerengemisches **150** und **151** mit Selendioxid nach der Methode von Magnus et al. ergab nach 16 Stunden bei Raumtemperatur keinen Umsatz und führte nach einer Temperaturerhöhung auf 80 °C nach 1.5 Stunden zur Zersetzung (Schema 41). Diese Ergebnisse entsprechen denen von J. Westmeier für die fünf- und sechsgliedrigen Derivate **63** und **95**, bei denen es ebenfalls bei Raumtemperatur zu keinem Umsatz kam und bei 80 °C zur Zersetzung.



**Schema 41:** Synthese der *N*-Tosylallylamide **150** und **151** und anschließende Oxidation mit Selendioxid.

J. Westmeier konnte in weiteren Untersuchungen am cyclischen *N*-Tosylamid **144** zeigen, dass die Oxidation mit *N-tert*-Butylphenylsulfonimidoylchlorid (**153**) und Natriumhydrid als Base möglich ist.<sup>[137a]</sup> Die Aufreinigung des sehr empfindlichen Imins **95** gelang nicht, wodurch J. Westmeier die Ausbeute nicht bestimmen konnte, aber diese Methode könnte in weiteren Versuchen auf die acyclischen Imine übertragen werden (Schema 42).



**Schema 42:** Oxidation von **144** von J. Westmeier.<sup>[137a]</sup>

In den eigenen Arbeiten konnte somit die Substratbreite mit der von S. Hirner entwickelten Methode weiter erhöht werden, wodurch die cyclischen Imine **104-108** in moderaten bis sehr guten Ausbeuten erhalten wurden (49-91%). Durch die Veränderung der Aufarbeitung gelang es, das Imins **107** in 77% statt in 44% Ausbeute zu isolieren. Dennoch konnte die deutliche



Limitierung der Methode gezeigt werden: Einige cyclische Enone aromatisierten (**120-122**), andere (**39** und **109**) führten zu Zersetzungsprodukten und das vinyloge Säurechlorid führte zum Additions-Eliminierungsprodukt *N*-(3-Oxocyclohex-1-en-1-yl)-4-methylbenzolsulfonamid (**114**). Wie J. Westmeier in seinen Arbeiten zeigte, besitzt das vom Cyclopent-2-enon abgeleitete Imin **95**, vor allem bei den Versuchen zur Aufreinigung, eine sehr geringe Stabilität. Die Maskierung der Doppelbindung als Sulfon wurde daher in Betracht gezogen. Die Untersuchungen zeigten jedoch, dass sowohl mit starken als auch mit schwächeren Titan-basierten Lewis-Säuren die Eliminierung des Sulfons bereits in der Kondensation eintrat, sodass anteilig das  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Imin **63** erhalten wurde. Die acyclischen Imine **111** und **112** ließen sich durch die Methode von S. Hirner nicht darstellen. Weiterhin konnten diese acyclischen Imine weder mittels anderer Lewis-Säuren, noch durch eine Addition an ein Nitril **137** mit nachfolgender Umsetzung mit *para*-Tosylchlorid dargestellt werden. Die Methode nach Boger et al. sowie die Oxidation des Allylamine **150** und **151** führte ebenfalls zu keiner Produktbildung.

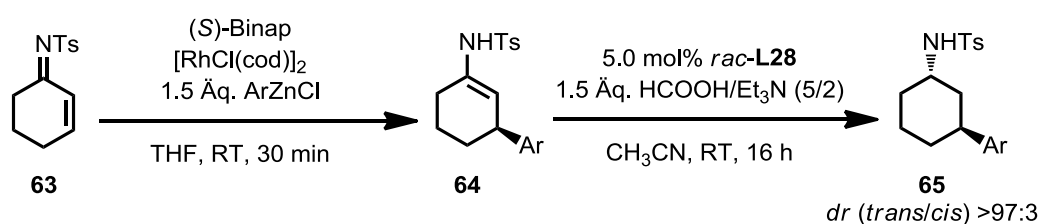
## II. Rhodium-katalysierte asymmetrische 1,4-Addition an $\alpha,\beta$ -ungesättigte Imine und nachfolgende diastereoselektive Reduktion

Teile dieses Kapitels wurden bereits vorab publiziert: S. Gebhardt, C. H. Müller, J. Westmeier, K. Harms, P. von Zezschwitz, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 507-514.

### II.1 1,4-Additionen von Arylnukleophilen an Cyclohex-2-enon-basierte *N*-Tosylimine

Den Ausgangspunkt für diese Dissertation bildete die eigene Masterarbeit; nach den Optimierungen zur 1,4-Addition und Noyori-Transferhydrierung (siehe Einleitung I.6) wurde innerhalb der eigenen Masterarbeit der Einfluss von verschiedenen Zinkorganen auf die 1,4-Addition untersucht.<sup>[140]</sup> Im Vergleich zum Phenylrest wurde in der Rhodium-katalysierten 1,4-Addition für die meisten aromatischen Ringe eine höhere Katalysatorbeladung benötigt, wobei der Enantiomerenüberschuss weiterhin exzellent war. Sowohl elektronenreiche als auch elektronenarme Arylgruppen, welche eine etwas längere Reaktionszeit benötigten, wurden eingeführt, wodurch nach der Noyori-Transferhydrierung die Amide **65b-65d** in guten bis sehr guten Ausbeuten erhalten wurden (Tabelle 8, Einträge 2-4).<sup>[140]</sup>

**Tabelle 8:** 1,4-Addition von verschiedenen Arylzinkchloriden an Imin **63** mit nachfolgender diastereoselektiver Reduktion.

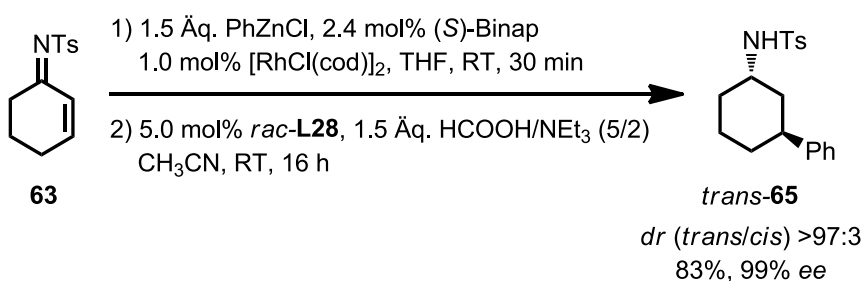


Eintrag	Ar	$[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$ [mol%]	Ausbeute/ <i>ee</i> <sup>[a]</sup> [%]
1	$\text{C}_6\text{H}_5$ ( <b>a</b> )	1.0	89/92
2	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ( <b>b</b> )	2.5	91/99
3 <sup>[b]</sup>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ( <b>c</b> )	2.5	68/99
4 <sup>[b]</sup>	4-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ( <b>d</b> )	2.5	89/>99
5	2-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ( <b>e</b> )	2.5	53/99
6	3,5-Xylyl ( <b>f</b> )	1.0	82/99
7	2-Naphthyl ( <b>g</b> )	1.0	70/99

[a] Bestimmt per HPLC. — [b] Die Reaktionszeit der 1,4-Addition betrug 1 h.

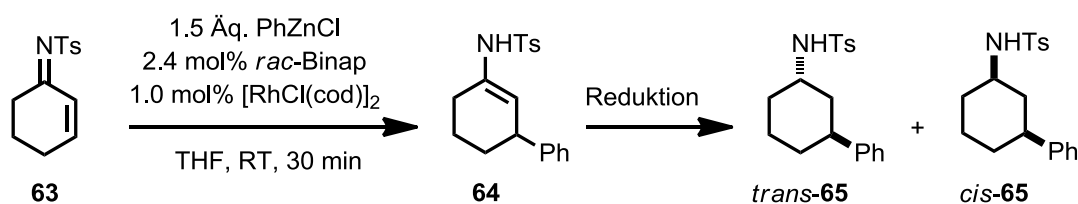
Der 2-Tolylrest als sterisch anspruchsvoller aromatischer Ring führte hingegen nur zu einer moderaten Ausbeute (Eintrag 5). Die Verwendung von 3,5-Xylyl- und 2-Naphthylzinkchlorid lieferte nach 1,4-Addition und diastereoselektiver Reduktion die Amide **65f** und **65g** in guten Ausbeuten (Einträge 6 und 7).

Zudem wurde gezeigt, dass der Rhodiumkatalysator  $[\text{RhCl}(\text{cod})_2]$  mittels Aktivkohle vor der Hydrierung entfernt werden muss, da es durch diesen zu einer C,C-Doppelbindungsverschiebung im Enamid **64a** kommen kann, die zu einer anteiligen Racemisierung führt (Tabelle 4, Eintrag 1).<sup>[140]</sup> Daher wurde innerhalb dieser Dissertation die Reaktion aus Eintrag 1 der Tabelle 4 wiederholt und diesmal über Aktivkohle filtriert, wodurch *trans*-**65** mit 83% Ausbeute und 99% Enantiomerenüberschuss erhalten wurde (Schema 43).



**Schema 43:** Wiederholung der 1,4-Addition und anschließende Hydrierung mit veränderter Aufarbeitung.

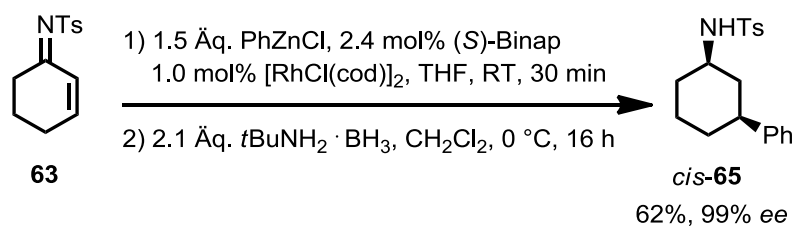
Im Rahmen der vorliegenden Dissertation wurde die nachfolgende Hydrierung des Enamids **64a** von L. Millbrodt in seiner Bachelorarbeit untersucht. Im Fokus lag die diastereoselektive Darstellung des Produkts *cis*-**65**.<sup>[180]</sup> In der eigenen Masterarbeit war mit Natriumborhydrid ein Diastereomerenverhältnis von 52:48 (*trans/cis*) erzielt worden (Tabelle 9, Eintrag 1).<sup>[140]</sup> Wie L. Millbrodt zeigte, führte die zusätzliche Zugabe von  $\text{CeCl}_3$  sowie das Reduktionsmittel L-Selectride<sup>®</sup> zu keinem Umsatz des Enamids **64a** (Einträge 2 und 3). Dass Lithiumaluminiumhydrid zu keiner Reduktion des *N*-Tosylenamids **64a** führte, steht mit den Ergebnissen von Zhou und Liu et al. im Einklang (Eintrag 4).<sup>[181]</sup> Die Reduktion mit Natriumcyanoborhydrid führte zu keiner Differenzierung der Halbräume (Eintrag 5). Die Hydrierung mit dem *tert*-Butylamin-Boran-Komplex ( $t\text{BuNH}_2 \cdot \text{BH}_3$ ) wurde bereits von Hutchins et al. zur Reduktion substituierter Cyclohexylden-*N*-Phosphinoylimine untersucht, wobei je nach Bedingungen und Substitutionsmuster gute bis sehr gute Diastereoselektivitäten erhalten wurden.<sup>[182]</sup> Millbrodt konnte zeigen, dass diese Reduktion das Produkt *cis*-**65** mit einem guten Diastereomerenverhältnis von 23:77 (*trans/cis*) in Methanol lieferte (Eintrag 6).

**Tabelle 9:** Untersuchungen zur selektiven Darstellung des Amids *cis*-**65** von Millbrodt.<sup>[180]</sup>

Eintrag	Reduktionsmittel	Solvens	T [°C]	t [h]	<i>dr</i> ( <i>trans/cis</i> )	Ausbeute <b>65</b> [%]
1	NaBH <sub>4</sub>	EtOH	RT	68	52:48	88
2	NaBH <sub>4</sub> + CeCl <sub>3</sub>	MeOH	RT	16	-	kein Umsatz
3	L-Selectride <sup>®</sup>	THF	RT	21	-	kein Umsatz
4	LiAlH <sub>4</sub>	THF	RT	3	-	kein Umsatz
5	NaBH <sub>3</sub> CN	THF	RT	16	50:50	40
6	<i>t</i> BuNH <sub>2</sub> · BH <sub>3</sub>	MeOH	RT	16	23:77	67
7	<i>t</i> BuNH <sub>2</sub> · BH <sub>3</sub>	THF	RT	16	20:80	49
8	<i>t</i> BuNH <sub>2</sub> · BH <sub>3</sub>	Toluol	RT	16	25:76	66
9	<i>t</i> BuNH <sub>2</sub> · BH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	RT	16	19:81	68
10	<i>t</i> BuNH <sub>2</sub> · BH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0	16	13:87	71
11	<i>t</i> BuNH <sub>2</sub> · BH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-20	16	12:88	58
12	<i>t</i> BuNH <sub>2</sub> · BH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-78	16	12:88	58

Der Wechsel des Lösungsmittels von Methanol auf Tetrahydrofuran, Toluol oder Dichlormethan zeigte einen geringen Einfluss auf die Diastereoselektivität (Einträge 7-9). Einzig Tetrahydrofuran, als stark koordinierendes Lösungsmittel, führt zu einer Verringerung der Ausbeute. Um die Diastereoselektivität weiter zu verbessern, wurde die Reaktion in Dichlormethan bei verschiedenen Temperaturen durchgeführt. L. Millbrodt zeigte, dass sich das Diastereomerenverhältnis bei 0 °C auf 13:87 (*trans/cis*) erhöht und dass ein weiteres Absenken der Temperatur auf -20 °C bzw. -78 °C zu einer Verringerung der Ausbeute, nicht aber zu einem höheren *cis*- zu *trans*-Verhältnis von **65** führt (Einträge 10-12).<sup>[180]</sup>

Aus den Versuchen ergaben sich als optimale Reaktionsbedingungen die Verwendung von *t*BuNH<sub>2</sub> · BH<sub>3</sub> in Dichlormethan bei 0 °C. Auf diese Weise erhielt L. Millbrodt nach der enantioselektiven Rhodium-katalysierten 1,4-Addition und der diastereoselektiven Reduktion das Amid *cis*-**65** mit 62% isolierter Ausbeute und 99% Enantiomerenüberschuss (Schema 44).<sup>[180]</sup>



**Schema 44:** Enantio- und diastereoselektive Darstellung von *cis*-**65**.<sup>[180]</sup>

Durch die Wahl der Reduktionsbedingung (Noyori-Transferhydrierung oder *tert*-Butylamin-Boran-Komplex) ist es nun möglich, beide Diastereomere in guten Ausbeuten und exzellenten Enantiomerenüberschüssen darzustellen, wodurch der synthetische Nutzen deutlich erhöht wird.

In der eigenen Masterarbeit wurde bereits der sterische Einfluss von geminalen Methylgruppen in 4-Position bei einer Katalysatorbeladung von 2.5 mol% des dimeren Rhodiumpräkatalysators untersucht.<sup>[140]</sup>

**Tabelle 10:** Umsetzung des Imins **93** in der Rhodium-katalysierten 1,4-Addition.

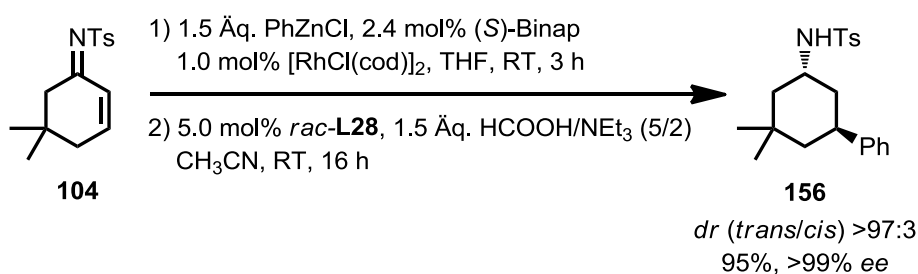
Eintrag	T	t	Umsatz <sup>[a]</sup> <b>93</b> [%]	Ausbeute <b>154/155</b> <sup>[b]</sup> [%]
1	RT	3 d	43	-/8
2 <sup>[c]</sup>	50 °C	7 d	100	-/-

[a] Bestimmt per GC nach der Hydrolyse zum entsprechenden Keton. — [b] Der Enantiomerenüberschuss von **155** wurde nicht bestimmt. — [c] 4.5 Äq. PhZnCl wurden verwendet.

Hierbei zeigte sich, dass zwar der Umsatz nach drei Tagen bei 43% lag, aber das gewünschte 1,4-Additionsprodukt **154** nicht gebildet und das 1,2-Additionsprodukt **155** zu 8% erhalten wurde (Tabelle 10, Eintrag 1). Im Rahmen dieser Dissertation wurde die Reaktion erneut mit 4.5 Äquivalenten Phenylzinkchlorid bei 50 °C durchgeführt (Eintrag 2). Innerhalb von sieben Tagen wurde das Imin **93** vollständig umgesetzt, wobei allerdings kein 1,4- oder 1,2-Additionsprodukt **154** oder **155**, sondern ausschließlich unbekannte Zersetzungsprodukte erhalten wurden. Dieses Ergebnis der 1,4-Addition an das Imin **93** ist vergleichbar mit den Ergebnissen von A. Kolb aus der Arbeitsgruppe von Zezschwitz, der in der Rhodium/Binap-

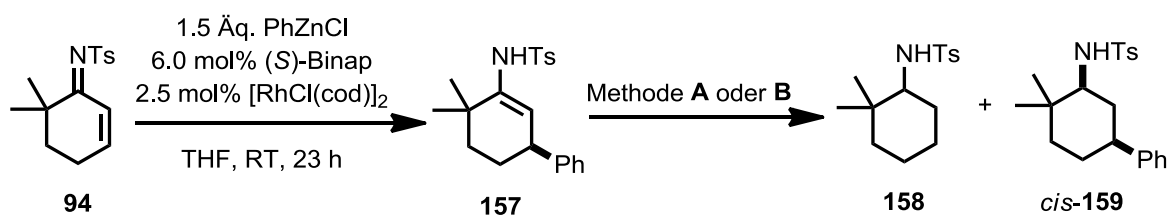
katalysierten 1,4-Addition von Phenylboronsäure an das entsprechende Keton **100** ebenfalls kein Produkt, sondern, wahrscheinlich hervorgerufen durch sterische Effekte, lediglich die Zersetzung des Startmaterials beobachten konnte.<sup>[183]</sup>

Das in 5-Position dimethylsubstituierte Imin **104** zeigte, wie bereits das entsprechende Keton bei der Addition von Phenylboronsäure,<sup>[183]</sup> keine Verringerung der Reaktivität in der Rhodium-katalysierten 1,4-Addition und so konnte nach der Noyori-Transferhydrierung das Amid **156** in 95% Ausbeute und mit exzellentem Enantiomerenüberschuss (>99% *ee*) erhalten werden (Schema 45).



**Schema 45:** 1,4-Addition an das 5,5-dimethylsubstituierte Imin **104**.

Neben dem Einfluss von geminalen Methylgruppen in 4- und 5-Position sollte ebenfalls der Einfluss von geminalen Methylgruppen in 6-Position untersucht werden. In der Umsetzung des Imins **94** mit 1.0 mol% des dimeren Rhodiumkatalysators musste die Reaktionszeit deutlich erhöht werden; nach 23 Stunden wurden das Imin **94** und das 1,4-Additionsprodukt in einem Verhältnis von 1:2 erhalten. Auch in der anschließenden Noyori-Transferhydrierung zeigte sich, dass der Umsatz nach 16 Stunden nicht vollständig abgeschlossen war und die Reaktionszeit auf 43 Stunden verlängert werden musste. Im Vergleich zu den anderen Iminen konnte auch hier ein hervorragendes Diastereomerenverhältnis (*trans/cis* >97:3) beobachtet werden, wobei das gewünschte *N*-Tosylamid *trans*-**159** in lediglich 21% Ausbeute und das hydrierte Edukt **158** in 8% Ausbeute erhalten wurde (Tabelle 11, Eintrag 1). Das <sup>1</sup>H-NMR des Rohprodukts zeigte keine weiteren identifizierbaren Nebenprodukte, allerdings konnten ca. 60% *para*-Tosylamid nach der Noyori-Transferhydrierung beobachtet werden. Da das Hydrolyseprodukt 3-Phenylcyclohexanon (**11**) nicht erhalten wurde, spricht dies nicht für eine Hydrolyse des Enamids **157**, sondern für die Entstehung anderer Nebenprodukte, welche bei der Reaktion oder der Aufarbeitung der Hydrierung zersetzt wurden.

**Tabelle 11:** Untersuchungen zur 1,4-Addition an das 6,6-dimethylsubstituierte Imin **94**.**Methode:****A:** 5.0 mol% *rac*-**L28**, 1.5 Äq. HCOOH/NEt<sub>3</sub> (5/2), CH<sub>3</sub>CN, RT, 43 h**B:** 2.1 Äq. *t*BuNH<sub>2</sub> · BH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 21 h, 0 °C

Eintrag	Reduktion	<i>dr</i> ( <i>trans/cis</i> )	Ausbeute <sup>[a]</sup> <b>158</b> [%]	Ausbeute <sup>[a]/ee<sup>[b]</sup></sup> <b>159</b> [%]
1 <sup>[c,d]</sup>	<b>A</b>	>97:3	8	21 <sup>[e]</sup> /-
2 <sup>[f]</sup>	<b>A</b> <sup>[g]</sup>	-	-	-
3 <sup>[f]</sup>	Pd/Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (5%), H <sub>2</sub>	-	-	-
4	<b>B</b>	3:>97	-	62 <sup>[h]</sup> / <i>rac</i>
5 <sup>[d]</sup>	<b>B</b>	3:>97	26	16/-
6 <sup>[i,j]</sup>	<b>B</b>	3:>97	-	28/6

[a] Bestimmt aus dem <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum nach Säulenchromatographie an Silica. — [b] Bestimmt per HPLC. — [c] 1.0 mol% [RhCl(cod)]<sub>2</sub> wurden verwendet. — [d] *rac*-Binap wurde verwendet. — [e] Das *trans*-konfigurierte Produkt *trans*-**159** wurde erhalten. — [f] Kein Umsatz des Enamids **157**. — [g] 1.0 mol% RhCl(Cp<sup>\*</sup>)[(S,S)-Ts-DPEN] wurden verwendet. — [h] Isolierte Ausbeute. — [i] Die 1,4-Addition wurde bei 50 °C durchgeführt. — [j] (*R*)-Binap wurde verwendet, sodass *ent*-**159** erhalten wurde.

Die Erhöhung der Katalysatorbeladung auf 2.5 mol% [RhCl(cod)]<sub>2</sub> führte nach 23 Stunden zu vollständigem Umsatz des *N*-Tosylimins **94** (Eintrag 2); zur Hydrierung wurde nun aber ein anderer Katalysator eingesetzt. Lee und Mitarbeiter sowie Baker et al. zeigten, dass RhCl(Cp<sup>\*</sup>)[(S,S)-Ts-DPEN] deutlich selektiver in der Hydrierung verschiedener *N*-Tosylketimine als RuCl(*p*-Cymol)[(S,S)-Ts-DPEN] ist.<sup>[184]</sup> In den eigenen Arbeiten führte die Hydrierung des 1,4-Additionsprodukts mit RhCl(Cp<sup>\*</sup>)[(S,S)-Ts-DPEN] als Katalysator zu keinem Umsatz (Eintrag 2) und deckt sich somit mit dem Ergebnis von Lee und Mitarbeitern, bei denen das sterisch anspruchsvolle *tert*-Butyl-*N*-tosylketimin vollständig zurückgewonnen wurde.<sup>[184a]</sup> Die Hydrierung mit Palladium auf Kohle führte zu keiner Reduktion, sodass das Produkt **159** nicht erhalten wurde (Eintrag 3). Nach der Reduktion mit dem *tert*-Butylamin-Boran-Komplex konnte bei vollständigem Umsatz des 1,4-Additionsproduktes **157** das Amid *cis*-**159** als Racemat in 62% Ausbeute erhalten werden (Eintrag 4). Der Grund für die racemische Bildung könnte im Übergangszustand liegen (Abbildung 8). Bei dem vom

6,6-Dimethylcyclohex-2-enon abgeleiteten *N*-Tosylimin **94** ist im Gegensatz zu anderen Iminen die Tosylgruppe vollständig (*E*)-konfiguriert. Diese Ausrichtung der Tosylgruppe auf die Seite der C,C-Doppelbindung könnte die Koordination des Imins **94** an den Rhodium-katalysator erschweren, sodass die 1,4-Addition schlechter oder gar nicht stattfinden kann. Zwar liegen fast alle Ketimine als ein Gemisch aus *E*- und *Z*-Isomeren vor, da aber bei Raumtemperatur ein dynamisches Gleichgewicht beider Isomere existiert,<sup>[185]</sup> könnten die anderen Imine nach einer Isomerisierung in der 1,4-Addition reagieren. Dies ist beim Imin **94** aufgrund der Methylgruppen in  $\alpha'$ -Position jedoch nicht möglich. Eine der Phenylgruppen des Liganden und die Tosylgruppe des Imins **94** kommen sich aufgrund der in der (*E*)-Konfiguration fixierten C,N-Doppelbindung des Imins **94** räumlich sehr nahe. Diese könnten dann entweder zu  $\pi$ -stacking oder  $\pi$ -CH-Wechselwirkungen der Aromaten führen, wodurch es zu einer geometrischen Veränderung des Übergangszustands kommt. Die Halbräume wären nicht mehr klar differenziert, wodurch der Enantiomerenüberschuss sinkt.

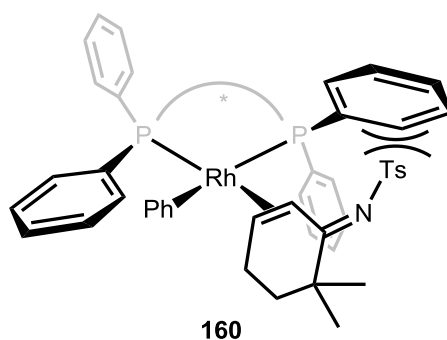


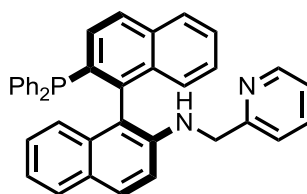
Abbildung 8: Koordination des Imins **94** an den Rhodium/(*S*)-Binap-Komplex.

Eine erneute Durchführung der 1,4-Addition lieferte lediglich 50% Umsatz des Imins **94**, sodass auch nach der Reduktion nur 16% des Amids *cis*-**159** erhalten wurden (Eintrag 5). Zahlreiche weitere Versuche zur 1,4-Addition zeigten, dass die Ergebnisse in Bezug auf den Umsatz des Imins **94** trotz gleicher Reaktionsbedingungen nicht reproduzierbar waren. Auch Umsetzungen bei 50 °C zeigten bei mehrfacher Wiederholung keine reproduzierbaren Ergebnisse. Generell zeigten die <sup>1</sup>H-NMR-Spektren des Rohprodukts der 1,4-Addition deutlich mehr Nebenreaktionen bei 50 °C, sodass nach der Reduktion 28% des Produkts *cis*-**59** mit einem Enantiomerenüberschuss von 6% erhalten wurden (Eintrag 6, Umsatz der 1,4-Addition vollständig). Um eine erhöhte Hintergrundreaktivität als Grund für die racemische 1,4-Addition auszuschließen, wurde die Reaktion ohne [RhCl(cod)]<sub>2</sub> und Binap bei 50 °C durchgeführt. Nach 23 Stunden wurde ein Umsatz von ca. 70% beobachtet. Das 1,4-Additionsprodukt **157** wurde jedoch nicht erhalten; dies schließt eine Hintergrund-



reaktivität als Grund für den geringen Enantiomerenüberschuss somit aus. Allerdings zeigt dieses Experiment, dass es durch die lange Reaktionszeit zu unbekannten Nebenreaktionen kommt, was zumindest die geringe Ausbeute erklärt.

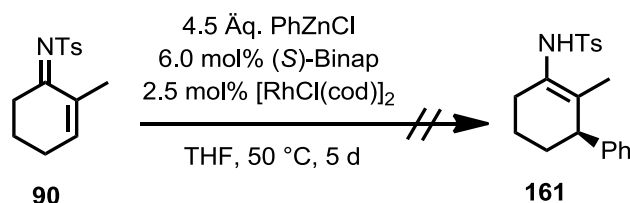
Weitere Untersuchungen zur Rhodium-katalysierten 1,4-Addition an **94** könnten mit anderen Liganden, wie z.B. Dien-Liganden (siehe I.4), durchgeführt werden.<sup>[65, 84]</sup> Hierbei liegt eine andere Geometrie des chiralen Katalysators vor, die zu einer anderen Koordination des Imins **94** führen sollte, wodurch die Ausbeute und der Enantiomerenüberschuss erhöht werden könnte. Allerdings ist die Rhodium-katalysierte 1,4-Addition eines organometallischen Reagenz an das entsprechende Keton bisher nicht untersucht worden. Die Hydrierung des Enamids **157** könnte anschließend mit dem  $[\text{Ru}(\text{L29})(\text{DMSO})_3](\text{BF}_4)_2$ -Katalysator untersucht werden. Kitamura et al. zeigten, dass dieser gute bis sehr gute Ergebnisse bei der Hydrierung von sterisch anspruchsvollen Ketonen liefert.<sup>[186]</sup>



(*R*)-bian-Py-PPh<sub>2</sub> (**L29**)

**Abbildung 9:** Ligand, der von Kitamura et al. verwendet wurde.<sup>[186]</sup>

Die Umsetzung des 2-methylsubstituierten Imins **90** führte nach fünf Tagen bei 50 °C zu minimalem Umsatz, wobei kein 1,4-Additionsprodukt **161** beobachtet wurde. Dies entspricht den Ergebnissen aus der Literatur (siehe I.4), nach denen es momentan aus sterischen Gründen nicht möglich ist, Substrate mit Alkyl- oder Arylgruppen in 2-Position in der Rhodium-katalysierten 1,4-Addition einzusetzen.

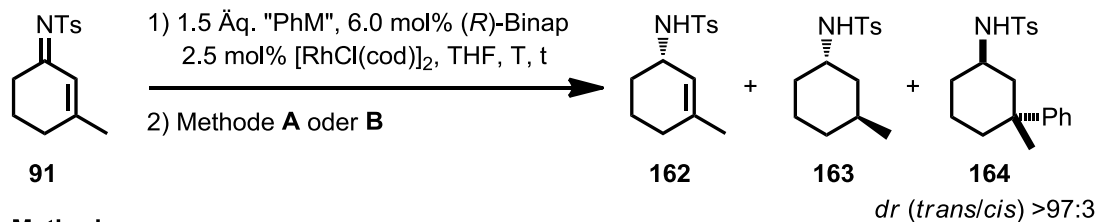


**Schema 46:** 1,4-Addition an das Imin **90** führte nicht zum gewünschten Enamid **161**.

Der enantioselektive Aufbau eines quartären Stereozentrums sollte am Imin **91** untersucht werden. Die Umsetzung von **91** zeigte trotz erhöhter Katalysatorbeladung (2.5 mol% des

dimeren Rhodiumkatalysators) eine sehr geringe Reaktivität, denn nach 14 Tagen wurde kein vollständiger Umsatz erhalten. Hierbei kam es zu sehr vielen Nebenprodukten, die nicht identifiziert werden konnten. Nach der Reduktion mit Natriumborhydrid konnten 12% des Amids **164** erhalten werden (Tabelle 12, Eintrag 1).

**Tabelle 12:** Untersuchungen zum Aufbau eines quartären Stereozentrums.<sup>[a]</sup>



**Methode:**

**A:** 10.0 Äq. NaBH<sub>4</sub>, EtOH, 0 °C → RT, 1 d

**B:** 5.0 mol% (S,S)-**L28**, 1.5 Äq. HCOOH/NEt<sub>3</sub> (5/2), CH<sub>3</sub>CN, RT, 16 h

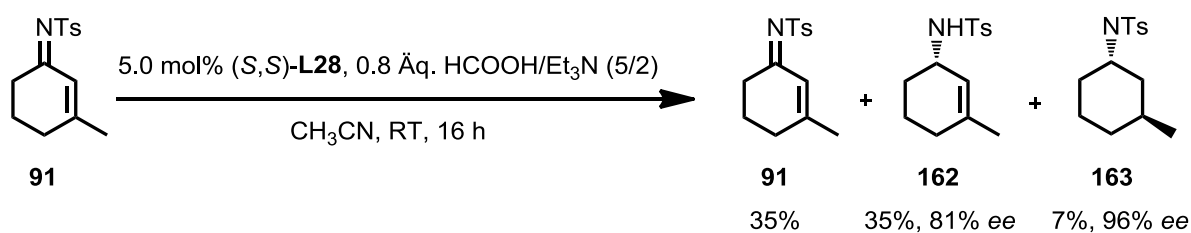
Eintrag	"PhM"	T [°C]	t [h]	Reduktion	Ausbeute <sup>[b]</sup> [%]		
					<b>162</b>	<b>163</b>	<b>164</b>
1 <sup>[c]</sup>	PhZnCl	RT	339	<b>A</b>	19	9	12
2	PhZnCl	50	25	<b>A</b>	11	6	7
3	PhAlMe <sub>2</sub>	RT	19.5	<b>B</b>	30	14	12 <sup>[d]</sup>
4	PhAlMe <sub>2</sub>	50	19.5	<b>B</b> <sup>[e]</sup>	57	16	5
5 <sup>[f]</sup>	PhAlMe <sub>2</sub>	5	21	<b>B</b>	47	17	7
6 <sup>[g]</sup>	PhAlMe <sub>2</sub>	RT	19.5	<b>B</b>	n.b.	n.b.	8-10 <sup>[h]</sup>

[a] Es konnten keine HPLC-Trennbedingungen zur Detektion der Enantiomerenüberschüsse von **162**, **163** und **164** gefunden werden. — [b] Bestimmt aus dem <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum nach Säulenchromatographie an Silica. — [c] *rac*-Binap wurde verwendet. — [d] Isolierte Ausbeute von **164**. — [e] Die Reaktionszeit der Reduktion betrug 21 h. — [f] 1,4-Dioxan und 6% THF (v/v) wurde als Solvens verwendet. — [g] Die Reaktion wurde ohne Binap durchgeführt. — [h] Bestimmt aus dem <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Rohprodukts mit Diphenylmethan als internem Standard.

Eine Temperaturerhöhung auf 50 °C führte weder zu vollständigem Umsatz noch zu weniger Nebenreaktionen, sodass nach der Reduktion mit Natriumborhydrid 7% **164** erhalten wurde (Eintrag 2). Aufgrund der Ergebnisse am *N*-Tosylimin **96** (siehe Tabelle 14) wurde das reaktivere Metallorganyl Dimethylphenylalan verwendet. Weder bei Raumtemperatur noch bei 50 °C wurde nach 19.5 Stunden vollständiger Umsatz erreicht. Die Ausbeute war in beiden Umsetzungen ähnlich gering wie mit Phenylzinkchlorid, allerdings wurden deutlich weniger Nebenreaktionen beobachtet (Einträge 3 und 4). Alexakis et al. zeigten 2010, dass der Rhodium/Binap-Katalysator in 1,4-Dioxan/6% Tetrahydrofuran gute Ergebnisse in der 1,4-Addition von Dimethylphenylalan an das entsprechende Enon **28** liefert (siehe Schema

14).<sup>[82]</sup> Unter den Reaktionsbedingungen von Alexakis et al. konnten bei weiterhin unvollständigem Umsatz 7% des Produkts **164** erhalten werden (Eintrag 5). Aufgrund der deutlich höheren Reaktivität von Dien-Liganden (siehe I.4) wurde die Reaktion erneut ohne Binap durchgeführt, wobei die Ausbeute nicht verbessert werden konnte (Eintrag 6). Da es sich bei den Produkten der einzelnen Reaktionen um eine Mischung von **162**, **163** und **164** handelte, konnten keine HPLC-Trennbedingungen zur Detektion der Enantiomerenüberschüsse gefunden werden. Wie in der Einleitung bereits gezeigt wurde (siehe I.4), gibt es zahlreiche Liganden, die bei der enantioselektiven Rhodium-katalysierten 1,4-Addition zum Aufbau eines quartären Stereozentrums sehr gute Ergebnisse liefern, weshalb sich weitere Untersuchungen mit anderen Liganden lohnen würden.

Die Tabelle 12 zeigt neben der Ausbeute am Amid **164** zusätzlich die Produkte der Reduktion des unvollständig umgesetzten Edukts **91**. Die Untersuchung zur Noyori-Transferhydrierung des Imins **91** zeigte bereits J. Westmeier (Schema 47).<sup>[137a]</sup> Er konnte demonstrieren, dass zunächst die C,N-Doppelbindung und danach die C,C-Doppelbindung hydriert wird. Das Produkt, bei dem ausschließlich die C,C-Doppelbindung hydriert ist, konnte nicht nachgewiesen werden. Dies deckt sich mit den Ergebnissen der vorliegenden Dissertation, wobei sich zeigte, dass auch bei einer Erhöhung des Reduktionsmittels von 0.8 Äquivalenten auf 1.5 Äquivalente und einer Verlängerung der Reaktionszeit von einer Stunde auf 21 Stunden die Hydrierung der C,C-Doppelbindung sehr langsam erfolgt (Eintrag 4).



**Schema 47:** Asymmetrische Hydrierung des Imins **91** durch J. Westmeier.<sup>[137a]</sup>

Die Grundlage zur Rhodium-katalysierten 1,4-Addition von Arylnukleophilen bildeten die aus der eigenen Masterarbeit gewonnen Erkenntnisse. Im Rahmen dieser Dissertation konnte gezeigt werden, dass durch die Filtration über Aktivkohle des nach der 1,4-Addition erhaltenen Enamids **64a** und anschließende Noyori-Transferhydrierung das Amid *trans*-**65** in guter Ausbeute und mit exzellentem Enantiomerenüberschuss erhalten wird (83%, 99% *ee*). Die selektive Darstellung des Amids *cis*-**65** erfolgte im Rahmen der Bachelorarbeit von L. Millbrodt, die im Kontext der vorliegenden Dissertation angefertigt wurde, durch Reduktion mit dem *tert*-Butylamin-Boran-Komplex in 62% Ausbeute und mit 99% Enantiomeren-

überschuss.<sup>[180]</sup> Die 1,4-Addition an das dimethylsubstituierte Imin **93** führte nicht zu dem 1,4-Addukt **154**. Im Gegensatz dazu konnte das 5,5-dimethylsubstituierte Amid **156** nach der Rhodium/Binap-katalysierten 1,4-Addition und der nachfolgenden Noyori-Transferhydrierung in exzellenten 95% Ausbeute und mit >99% Enantiomerenüberschuss erhalten werden. Die 1,4-Addition an das Imin **94** mit (*S*)-Binap in Gegenwart eines Rhodiumkatalysators und die nachfolgende Reduktion mit dem *tert*-Butylamin-Boran-Komplex lieferte *cis*-**159** einmalig als Racemat in 62% Ausbeute. Der Aufbau eines quartären Stereozentrums mittels 1,4-Addition an **91** führte zu unbefriedigenden Ergebnissen, denn das Amid wurde nach der 1,4-Addition mit Dimethylphenylaluminium und der Reduktion mit Natriumborhydrid in lediglich 12% Ausbeute erhalten. Für die Rhodium-katalysierte 1,4-Addition sind inzwischen zahlreiche sehr aktive Liganden bekannt (siehe I.4). Die Dien-Liganden eignen sich besonders gut für  $\beta$ -substituierte Ketone und könnten ebenfalls gute Ergebnisse an den Iminen **91**, **93** und **94** liefern. Ebenfalls erwähnenswert sind an dieser Stelle die Palladium-katalysierten 1,4-Additionen. Diese zeigten gute Ergebnisse bei geminalen Methylgruppen in 4- und 6-Position sowie für  $\beta$ -substituierten Ketone, die mit dem Rhodium/Binap-Katalysator nicht oder nur schlecht umzusetzen waren (siehe auch I.3).<sup>[31, 187]</sup>

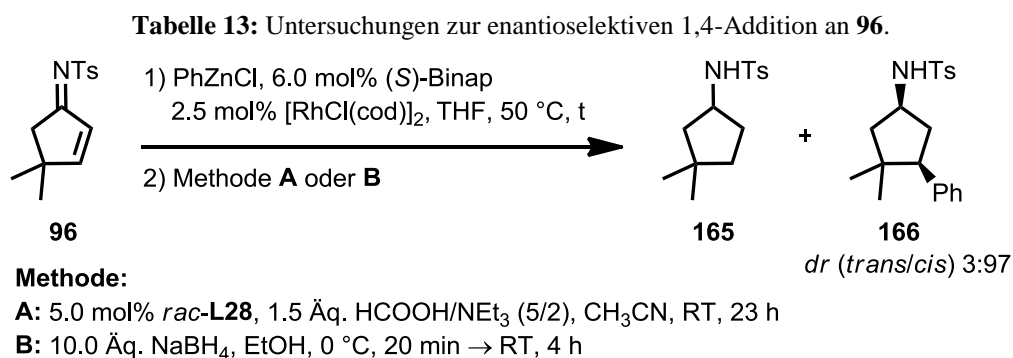
## II.2 1,4-Additionen von Arylnukleophilen an Cyclopent-2-enon basierte *N*-Tosylimine

Neben den Untersuchungen zur Rhodium-katalysierten 1,4-Addition an Cyclohex-2-enon basierte *N*-Tosylimine, sollte ebenfalls der Einfluss von methylsubstituierten fünfgliedrigen *N*-Tosyliminen untersucht werden.

Das unsubstituierte vom Cyclopent-2-enon abgeleitete *N*-Tosylimin **95** konnte nicht in der Rhodium-katalysierten 1,4-Addition untersucht werden, da dessen Synthese nur einmalig in 9% durch S. Hirner gelang (siehe I).<sup>[137a, 161]</sup>

Die 1,4-Addition an das Imin **96** zeigte unter den “Standardbedingungen“ bei Raumtemperatur nach 72 Stunden nur minimalen Umsatz, weshalb keine Hydrierung durchgeführt wurde (Tabelle 13, Eintrag 1). Eine Temperaturerhöhung auf 50 °C lieferte nach 120 Stunden keinen höheren Umsatz (Eintrag 2) und auch unter Verwendung von 3.0 Äquivalenten Phenylzinkchlorid konnte nach 192 Stunden kein vollständiger Umsatz erzielt werden. Das 1,4-Additionsprodukt wurde im Gegensatz zu den sechsgliedrigen 1,4-Additionsprodukten als Gemisch des Enamids und des Imin-Tautomers erhalten. Grund hierfür ist, dass exocyclische Doppelbindungen an fünfgliedrigen Ringen verglichen mit sechsgliedrigen Ringen energetisch günstiger sind.<sup>[188]</sup> Die daraus resultierende Komplexität des <sup>1</sup>H-NMR-Spektrums

des Rohprodukts machte eine Berechnung des Umsatzes und der Ausbeute mittels internem Standards nicht möglich. Nach der Noyori-Transferhydrierung konnten 25% **166** und 34% des hydrierten Edukts **165** erhalten werden (Eintrag 3). Durch eine leichte Erhöhung der Konzentration in der 1,4-Addition und anschließende Hydrierung wurde die Ausbeute an **166** um 18 Prozentpunkte erhöht (Eintrag 4).



Eintrag	Äq. PhZnCl	c [mol/L]	t [h]	Methode	Ausbeute <sup>[a]</sup>	Ausbeute <sup>[a]/ee<sup>[b]</sup></sup>
					<b>165</b> [%]	<b>166</b> [%]
1 <sup>[c,d]</sup>	1.5	0.13	72	-	-	-
2 <sup>[d]</sup>	1.5	0.13	120	-	-	-
3 <sup>[d]</sup>	3.0	0.11	192	<b>A</b> <sup>[e,f]</sup>	34	25/-
4	3.0	0.13	67.5	<b>A</b> <sup>[f]</sup>	15	43/n.b.
5	3.0	0.27	70	<b>B</b>	20	59/96
6	4.5	0.13	70	<b>B</b>	25	61/96
7	4.5	0.19	71	<b>B</b>	19	71/96
8	6.0	0.27	49	<b>B</b>	26 <sup>[g]</sup>	52 <sup>[g]</sup> /n.b.
9 <sup>[h]</sup>	6.0	0.27	96	<b>B</b>	28 <sup>[g]</sup>	28 <sup>[g]</sup> /n.b.
10 <sup>[i]</sup>	3.0	0.27	71	<b>B</b>	29	50/96
11 <sup>[j]</sup>	4.5	0.27	4	<b>B</b>	24	62/97
12 <sup>[j,k]</sup>	4.5	0.27	4	<b>B</b>	26	52/97

[a] Aus dem <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum nach Säulenchromatographie an Silica bestimmt. — [b] Bestimmt per HPLC.

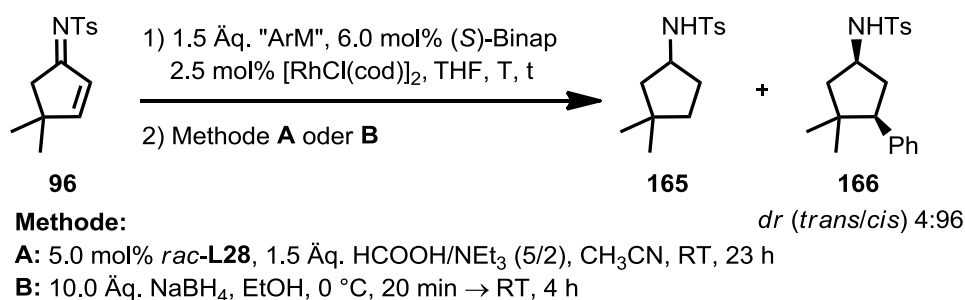
— [c] Bei Raumtemperatur durchgeführt. — [d] *rac*-Binap wurde verwendet. — [e] Die Reaktionszeit betrug 48 h. — [f] Diastereomerenverhältnis (*trans/cis*) 16:84. — [g] Bestimmt aus dem <sup>1</sup>H-Spektrum des Rohprodukts mit Diphenylmethan als internem Standard. — [h] Unter Rückfluss durchgeführt. — [i] Mit 1.25 mol% {RhCl[(*S*)-Binap]}<sub>2</sub> gestartet und nach 35 h erneut 1.25 mol% {RhCl[(*S*)-Binap]}<sub>2</sub> hinzugegeben. — [j] Nach 2 h wurden erneut 2.5 mol% {RhCl[(*S*)-Binap]}<sub>2</sub> hinzugegeben. — [k] Nach 2 h wurden erneut 4.5 Äq. PhZnCl hinzugegeben; c = 0.13 mol/L.

Da bereits die leichte Konzentrationserhöhung zu einer verbesserten Ausbeute von **166** führte, wurde die Konzentration erneut erhöht und die Reduktion mit Natriumborhydrid durchgeführt, da Hirner in seinen Arbeiten gezeigt hatte, dass das 1,4-Additionsprodukt von Trimethylaluminium an das Imin **96** mit Natriumborhydrid diastereoselektiv zum *cis*-Produkt reduziert wird.<sup>[138]</sup> Bei unvollständigem Umsatz wurde **166** in 59% Ausbeute mit exzellentem Diastereomerenverhältnis und Enantiomerenüberschuss [*dr* (*trans/cis*) 3:97, 96% *ee*, Eintrag 5] erhalten. Um die Selektivität und damit die Ausbeute der 1,4-Addition weiter zu erhöhen, wurde die Reaktion mit 4.5 Äquivalenten Phenylzinkchlorid durchgeführt (Eintrag 6). Hierbei zeigte sich, dass die Reaktion selektiver verläuft als mit 3.0 Äquivalenten Metallorganyl (Ausbeute von **165** + **166**, Eintrag 4 vs. 6). Mit 4.5 Äquivalenten Phenylzinkchlorid und erhöhter Konzentration konnte die Bildung der nicht identifizierten Nebenprodukte weiter gesenkt werden, wodurch nach der Reduktion 19% **165** sowie 71% Produkt **166** mit sehr gutem Enantiomerenüberschuss (96%) erhalten wurde (Eintrag 7). 6.0 Äquivalente des Metallorganyls führten weder bei Raumtemperatur noch unter Rückfluss zu einer Verbesserung der Ausbeute (Einträge 8 und 9). Der Reaktionsfortschritt beider Reaktionen wurde per NMR-Spektroskopie beobachtet; eine kleine Probe wurde hierfür entnommen, diese mit Natriumborhydrid reduziert und anschließend die Ausbeuten von hydriertem Edukt **165** und Produkt **166** mittels NMR-Spektroskopie berechnet. Auffällig war hierbei, dass die Bildung des Produkts **166** nach bereits zwei Stunden bei 49% (Eintrag 8) bzw. bei 17% (Eintrag 9) lag und danach die Produktbildung nur geringfügig zunahm, sodass nach 49 bzw. 96 Stunden das Amid **166** in 52% bzw. 28% Ausbeute (Einträge 8 und 9) erhalten wurde. Die Bildung von Nebenprodukten nahm jedoch in dieser Zeitspanne deutlich zu. Anhand der Ergebnisse wurde vermutet, dass der Rhodiumkatalysator mit der Zeit desaktiv ist. Daher wurde die 1,4-Addition erneut durchgeführt, wobei zunächst mit 1.25 mol% des dimeren Rhodiumkatalysators begonnen wurde und nach 35 Stunden weitere 1.25 mol% hinzugegeben wurden. Die Ausbeute konnte dadurch allerdings nicht erhöht werden (Eintrag 10). Weder die Verwendung von insgesamt 5.0 mol% des dimeren Rhodiumkatalysators (Start mit 2.5 mol% und erneute Zugabe nach 2 Stunden) noch die Kombination aus erneuter Zugabe von Metallorganyl und Katalysator führten zu einer Verbesserung der Ausbeute (Einträge 11 und 12). Dies lässt darauf schließen, dass die entstandenen Nebenprodukte oder das Produkt **166** selbst die 1,4-Addition inhibieren, weshalb der Umsatz nicht weiter erhöht wurde.

Die erreichten 71% Ausbeute an **166** waren nicht zufriedenstellend, da das hydrierte Edukt **165** mittels Säulenchromatographie nicht abgetrennt werden konnte und die Ausbeute somit nur mittels <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie berechnet wurde (Eintrag 7). Das im Vergleich zu

Phenylzinkchlorid reaktivere Diphenylzink<sup>[189]</sup> lieferte nach der Noyori-Transferhydrierung mit 25% Amid **166** eine bessere Ausbeute als die analoge Umsetzung mit Phenylzinkchlorid (vgl. Tabelle 14, Eintrag 1 und Tabelle 13, Eintrag 2). Durch eine Erhöhung der Konzentration konnte die Ausbeute des Amids **166** nicht gesteigert werden (24%, Eintrag 2). Dass die stärkere Lewis-Acidität von Organoaluminiumreagenzien<sup>[190]</sup> für 1,4-Additionen förderlich ist, konnte auch am *N*-Tosylimin **96** bestätigt werden. Die Reaktivität und Selektivität konnte durch die Umsetzung mit dem Aluminiumorganyl PhAlMe<sub>2</sub> deutlich gesteigert werden, wodurch 99% Ausbeute an **166** (97% Enantiomerenüberschuss) nach der Hydrierung mit Natriumborhydrid erhalten wurde. Die Verringerung der Katalysatorbeladung auf 1.0 mol% des dimeren Katalysators hatte wenig Einfluss, denn **166** wurde nach der Hydrierung in 92% Ausbeute erhalten (Eintrag 4).

**Tabelle 14:** 1,4-Addition an **96** mit anderen Metallorganen.



Eintrag	“RM“	c [mol/L]	T	t [h]	Methode	Ausbeute <sup>[a]</sup>	Ausbeute <sup>[a]/ee<sup>[b]</sup></sup>
			[°C]			<b>165</b> [%]	<b>166</b> [%]
1 <sup>[c]</sup>	Ph <sub>2</sub> Zn	0.13	50	69.5	<b>A</b>	49	25/95
2 <sup>[d]</sup>	Ph <sub>2</sub> Zn	0.27	50	70	<b>B</b>	47	24/94
3 <sup>[e]</sup>	PhAlMe <sub>2</sub>	0.12	RT	18.5	<b>B</b>	-	99/97
4 <sup>[e,f]</sup>	PhAlMe <sub>2</sub>	0.12	RT	19	<b>B</b>	-	92/97

[a] Aus dem <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum nach Säulenchromatographie an Silica bestimmt. — [b] Bestimmt per HPLC.

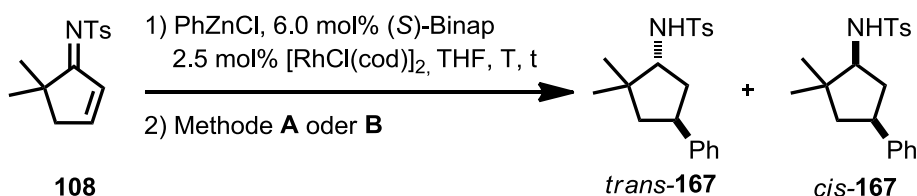
— [c] Diastereomerenverhältnis (*trans/cis*) 11:89. — [d] 1,4-Addition mit 3.0 Äq. Ph<sub>2</sub>Zn durchgeführt. — [e] (*R*)-Binap wurde verwendet, sodass *ent*-**166** erhalten wurde. — [f] 1.0 mol% [RhCl(cod)]<sub>2</sub> wurde verwendet.

Unter identischen Bedingungen wie in anderen 1,4-Additionen wurde im Gegensatz zu seinem sechsgliedrigen Vertreter **94** das 5,5-dimethylsubstituierte *N*-Tosylimin **108** vollständig umgesetzt, wobei allerdings zahlreiche Nebenprodukte erhalten wurden. Mit der Noyori-Transferhydrierung konnte das 1,4-Addukt nicht reduziert werden, weshalb die Reduktion mit Natriumborhydrid durchgeführt wurde. Diese verläuft nicht diastereoselektiv und nach Säulenchromatographie an Silica wurden insgesamt 11% des Diastereomeren-



gemischs erhalten (7% *trans*-**167**, 4% *cis*-**167**). Das Diastereomerenverhältnis konnte aufgrund der zahlreichen Nebenverbindungen nicht aus dem  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des Rohprodukts bestimmt werden. Die Ausbeute von **167** konnte durch eine Temperaturerhöhung in der 1,4-Addition auf 50 °C, mit 4.5 Äquivalente des Zinkorganyls und einer Konzentrationserhöhung sowie anschließende Hydrierung mit dem *tert*-Butylamin-Boran-Komplex leicht gesteigert werden. Die Reduktion mit dem *tert*-Butylamin-Boran-Komplex führte allerdings nicht zu einer deutlichen Verbesserung des Diastereomerenverhältnisses von *trans*- zu *cis*-**167**, sodass nach Säulenchromatographie 12% *trans*-**167** und 5% *cis*-**167** erhalten wurden (Eintrag 2).

**Tabelle 15:** Untersuchung zur Reaktivität von **108**.<sup>[a]</sup>



**Methode:**

**A:** 10.0 Äq. NaBH<sub>4</sub>, EtOH, 0 °C, 30 min → RT, 5 h

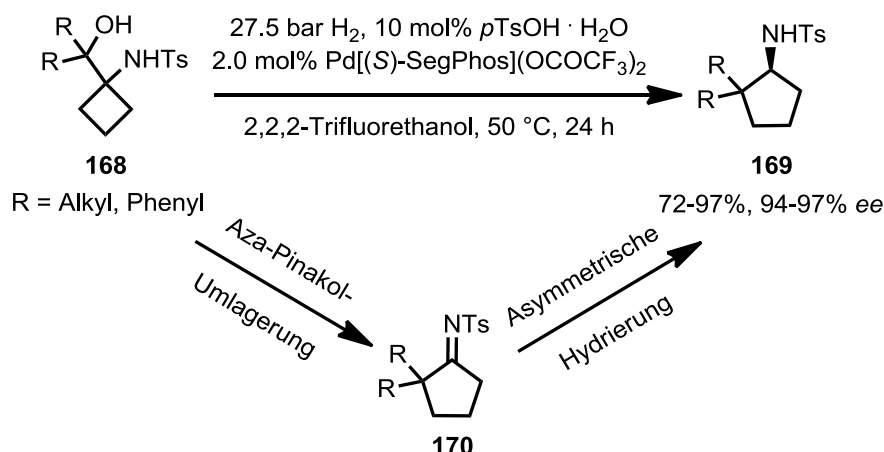
**B:** 2.1 Äq. *t*BuNH<sub>2</sub> · BH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 21 h

Eintrag	PhZnCl	T [°C]	t [h]	Methode <sup>[b]</sup>	Ausbeute <sup>[c]</sup> <i>trans</i> - <b>167</b> / <i>cis</i> - <b>167</b> [%]
1 <sup>[d]</sup>	1.5 Äq.	RT	26	<b>A</b>	7/4
2 <sup>[e]</sup>	4.5 Äq.	50	67	<b>B</b>	12/5

[a] Es konnten keine HPLC-Trennbedingungen zur Detektion des Enantiomerenüberschusses von **167** gefunden werden. — [b] Das Diastereomerenverhältnis konnte nach der Reduktion nicht aus dem  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des Rohprodukts bestimmt werden. — [c] Aus dem  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum nach Säulenchromatographie an Silica bestimmt. — [d] *rac*-Binap wurde verwendet. — [e] Die Konzentration in der 1,4-Addition wurde von 0.13 mol/L auf 0.22 mol/L erhöht.

Die Palladium-katalysierte asymmetrische Hydrierung von Ketiminen liefert in Dichlormethan, Methanol, Isopropanol, Trifluoressigsäure oder Toluol sehr gute Ausbeuten und Enantiomerenüberschüsse (Schema 48).<sup>[191]</sup> Die Aza-Pinakol-Umlagerung von **168** und nachfolgende Palladium-katalysierte asymmetrische Hydrierung des erhaltenen Imins **170** stellten 2014 Zhou et al. vor.<sup>[192]</sup> Diese Hydrierung mit Pd[(*S*)-SegPhos](OCOCF<sub>3</sub>)<sub>2</sub> ist besonders gut geeignet für sterisch anspruchsvolle Substituenten in  $\alpha$ -Position und könnte somit eine bessere Ausbeute und ein besseres Diastereomerenverhältnis von **167** liefern.

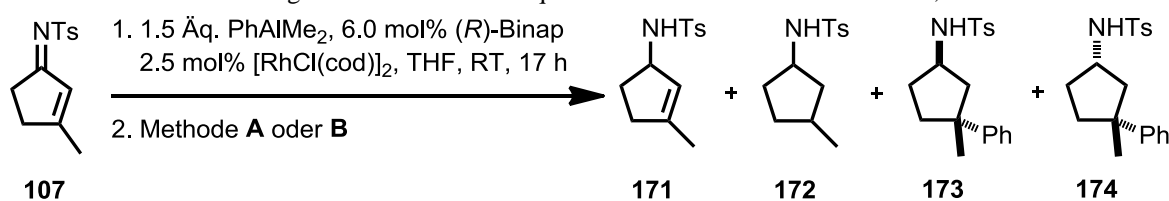




**Schema 48:** Asymmetrische Hydrierung sterisch anspruchsvoller *N*-Tosylimine **170**.<sup>[192]</sup>

Es zeigte sich somit, dass sich die vom Cyclopent-2-enon und Cyclohex-2-enon abgeleiteten substituierten *N*-Tosylimine in ihrer Reaktivität deutlich unterscheiden, weshalb der Aufbau des quartären Stereozentrums auch am fünfgliedrigen *N*-Tosylimin **107** untersucht werden sollte. Dimethylphenylalan hatte als reaktiveres Metallorganyl an dem Imin **91** zu besseren Ergebnissen geführt und wurde daher auch hier als Metallorganyl verwendet. Es zeigte sich, dass bei unvollständigem Umsatz in der 1,4-Addition nach der Noyori-Transferhydrierung mit *rac*-**L28** 16% **173**, sowie 16% **174** erhalten wurden (Tabelle 16, Eintrag 1).

**Tabelle 16:** Untersuchungen zum Aufbau eines quartären Stereozentrums durch die 1,4-Addition an **107**.<sup>[a]</sup>



**Methode:**

**A:** 5.0 mol% **L28**, 1.5 Äq. HCOOH/NEt<sub>3</sub> (5/2), CH<sub>3</sub>CN, RT, 16 h

**B:** 2.1 Äq. *t*BuNH<sub>2</sub> · BH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 21 h

Eintrag	c [mol/L]	Umsatz <sup>[b]</sup>	Methode	<i>dr</i> <sup>[c]</sup>	Ausbeute <sup>[c]</sup>
		<b>107</b> [%]		<b>173:174</b>	<b>171:172:173:174</b> [%]
1 <sup>[d]</sup>	0.13	n.b.	<b>A</b> , <i>rac</i> - <b>L28</b>	48:52	19:14:16:16
2	0.38	~50	<b>A</b> , ( <i>S,S</i> )- <b>L28</b>	50:50	15:13:13:16
3 <sup>[e]</sup>	0.19	~71	<b>B</b>	n.b.	0:28:11:20

[a] Es konnten keine HPLC-Trennbedingungen zur Detektion des Enantiomerenüberschusses von **173** und **174** gefunden werden. — [b] Bestimmt aus dem <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Rohprodukts mit Diphenylmethan als internem Standard. — [c] Bestimmt aus dem <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum nach Säulenchromatographie an Silica. — [d] *rac*-Binap wurde verwendet. — [e] 4.5 Äq. PhAlMe<sub>2</sub> wurden verwendet.

Durch die erneute Durchführung der Reaktion mit (*S,S*)-**L28** sollte überprüft werden, ob das 1,4-Additionsaddukt aufgrund einer fehlenden Substratkontrolle die geringe Diastereoselektivität in der Reduktion lieferte. Nach 17 Stunden waren ca. 50% des Imins **107** umgesetzt. Die anschließende Hydrierung mit dem enantiomerenreinen Katalysator (*S,S*)-**L28** führte allerdings zu keiner Steigerung des *cis*- zu *trans*-Verhältnisses, sodass 13% **173** und 16% **174** erhalten wurden (Eintrag 2). Die Verwendung von 4.5 Äquivalenten Aluminiumorganyl steigerte den Umsatz in der 1,4-Addition auf ca. 71%. Die anschließende Reduktion mit dem *tert*-Butylamin-Boran-Komplex lieferte **173** in 11% und **174** in 20% Ausbeute (Eintrag 3).

Die Untersuchungen zur 1,4-Addition und anschließender Hydrierung zeigten somit, dass die vom Cyclopent-2-enon und Cyclohex-2-enon abgeleiteten *N*-Tosylimine sehr unterschiedlich in ihrer Reaktivität sind. Während das 4,4-dimethylsubstituierte Imin **93** keine Reaktivität in der 1,4-Addition zeigte, konnte das fünfgliedrige Imin **96** durch die Verwendung von Aluminiumorganylen und Hydrierung mit Natriumborhydrid in 92% Ausbeute zum Zielprodukt **166** umgesetzt werden. Die 1,4-Addition an die  $\alpha',\alpha'$ -dimethylsubstituierten Imine **94** und **108** muss weiter untersucht werden. Die 1,4-Addition an das Imin **94** führte zu keinen reproduzierbaren Ergebnissen und das 1,4-Addukt **157** wurde als Racemat erhalten. Die Hydrierung der jeweiligen 1,4-Addukte lieferte ebenfalls sehr unterschiedliche Ergebnisse. Während das 1,4-Additionsprodukt **157** des sechsgliedrigen Imins **94** in der Noyori-Transferhydrierung *trans*-**159** mit hoher Diastereoselektivität lieferte, zeigte das 1,4-Additionsprodukt des Imins **108** keine Reaktivität. Die Reduktionen mit Natriumborhydrid oder dem *tert*-Butylamin-Boran-Komplex führten zu keiner guten Diastereoselektivität. Der Aufbau eines quartären Stereozentrums durch die 1,4-Additionen an das vom Cyclopent-2-enon und vom Cyclohex-2-enon abgeleitete Imin **91** und **107** lieferte keine zufriedenstellenden Ergebnisse mit dem Aluminiumorganyl und muss durch Verwendung weiterer Liganden weiter untersucht werden. Die Hydrierung der 1,4-Addukte zeigte auch hier einen deutlichen Reaktivitätsunterschied. Während die Noyori-Transferhydrierung für das 1,4-Additionsaddukt des Imins **91** eine sehr gute Diastereoselektivität lieferte, wurden **173** und **174** mit einer sehr geringen Selektivität erhalten.

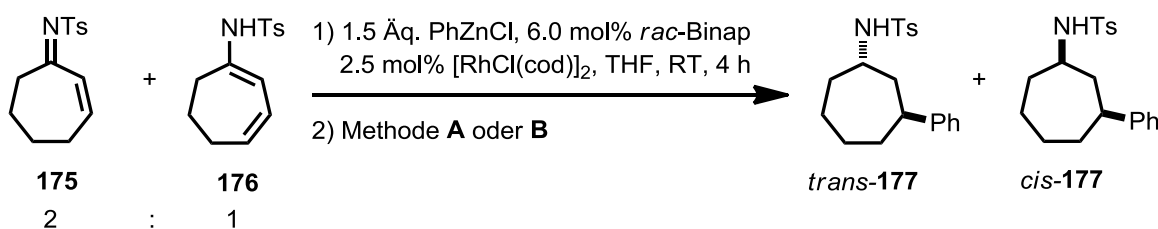
### II.3 1,4-Additionen an das Cyclohept-2-enon-basierte *N*-Tosylimin

Die Versuche zur Darstellung des vom Cyclohept-2-enon abgeleiteten *N*-Tosylimins **156**, welche von J. Westmeier durchgeführt wurden, führten nicht nur zur Bildung des (*E*)- und (*Z*)-Imins **175**, sondern ebenfalls zur Bildung des  $\beta,\gamma$ -ungesättigten Enamids **176**. Dieses

Gemisch konnte säulenchromatographisch nicht getrennt werden,<sup>[137a]</sup> sollte aber dennoch in der 1,4-Addition untersucht, da aus der Literatur bekannt ist, dass vergleichbare Rhodium(I)-katalysatoren Olefine isomerisieren können.<sup>[193]</sup> Erhofft wurde somit, dass der Rhodiumkatalysator das Enamid **176** zum  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Imin **175** isomerisiert und dann eine 1,4-Addition des Imins **175** eintritt.

Die 1,4-Addition mit Phenylzinkchlorid zeigte, dass nach vier Stunden der Umsatz von **175** und **176** vollständig war und dass das 1,4-Addukt sowohl als Imin, als auch als Enamin erhalten wird. Das <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum zeigten zudem zahlreiche unbekannte Nebenverbindungen, weshalb nach der Reduktion mit Natriumborhydrid lediglich 13% *trans*-**177** und 4% *cis*-**177** erhalten wurden (Tabelle 17, Eintrag 1). Die Wiederholung der 1,4-Addition unter identischen Bedingungen zu Eintrag 1 zeigte, dass die Noyori-Transferhydrierung mit *rac*-**L28** ein gutes Diastereomerenverhältnis lieferte (*trans/cis* 72:28). Nach Säulenchromatographie an Silica wurden 16% *trans*-**177** sowie 2% *cis*-**177** erhalten (Eintrag 2). Die Hydrierung des 1,4-Additionsprodukts war jedoch nicht vollständig, da 6% des entsprechenden Ketons isoliert wurden.

**Tabelle 17:** Untersuchungen am siebengliedrigen *N*-Tosylimin **175**.



**Methode:**

**A:** 10.0 Äq. NaBH<sub>4</sub>, EtOH, 0 °C → RT, 4 d

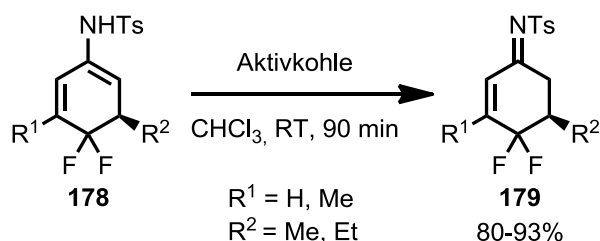
**B:** 5.0 mol% *rac*-**L28**, 1.5 Äq. HCOOH/NEt<sub>3</sub> (5/2), CH<sub>3</sub>CN, RT, 23 h

Eintrag	Methode	<i>dr</i> ( <i>trans/cis</i> ) <sup>[a]</sup>	Ausbeute <sup>[b]</sup> <i>trans</i> - <b>177</b> / <i>cis</i> - <b>177</b> [%]
1	<b>A</b>	n.b. <sup>[c]</sup>	13/4
2	<b>B</b>	72:28	16/2

[a] Aus dem <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Rohprodukts bestimmt. — [b] Bestimmt aus dem <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum nach Säulenchromatographie an Silica. — [c] Aus dem <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Rohprodukts nicht bestimmbar.

Die geringe Ausbeute sowie die Bildung mehrerer nicht identifizierter Nebenprodukte lassen darauf schließen, dass es mit dem Rhodiumkatalysator nicht zu einer Isomerisierung des Enamids **176** und anschließend zu einer 1,4-Addition kommt. Daher wurden Untersuchungen zur Aufreinigung des *N*-Tosylimins **175** vorgenommen. Die Extraktion mit 2 M NaOH führte

jedoch dazu, dass ca. 10-mal so viel Enamid **176** gebildet wurde. C. Pfaff konnte in der Arbeitsgruppe von Zezschwitz zeigen, dass das Enamid **178** durch Rühren in einer Suspension von Aktivkohle in Chloroform innerhalb von 90 Minuten zum Imin **179** isomerisiert (Schema 49).<sup>[194]</sup>

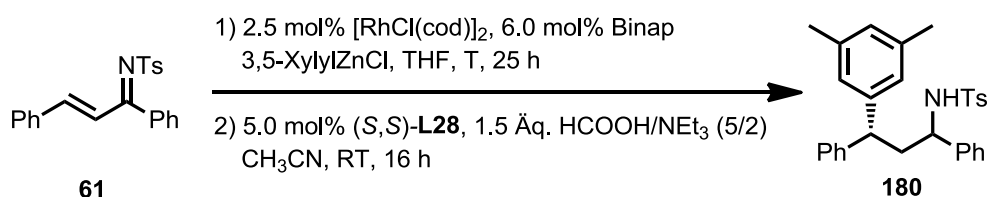


**Schema 49:** Isomerisierung des Enamids **178**.

Der Versuch zur entsprechenden Isomerisierung des  $\beta,\gamma$ -ungesättigten Enamids **176** führte zur Hydrolyse. Da keine Aufreinigung des Imins **175** möglich schien, wurde die Untersuchung an dieser Stelle eingestellt.

## II.4 1,4-Additionen an das Chalkon-basierte *N*-Tosylimin

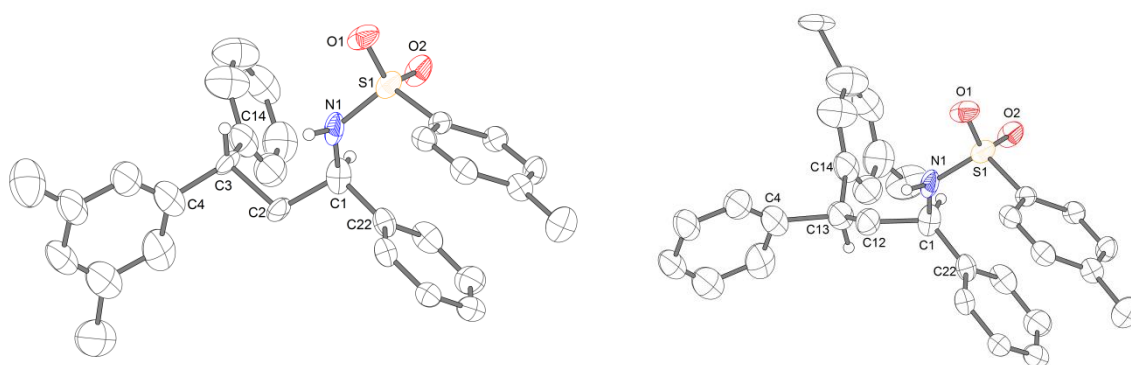
Um die Reaktivität acyclischer Substrate in der 1,4-Addition zu untersuchen, wurde das Chalkon-basierte *N*-Tosylimin **61** als Modellsubstrat verwendet. Die Untersuchungen zur Rhodium-katalysierten 1,4-Addition zeigten eine deutlich längere Reaktionszeit (25 Stunden) im Vergleich zum sechsgliedrigen cyclischen *N*-Tosylimin **63**. Nach der Hydrierung des Enamids mit (*S,S*)-**L28** konnte das Amid **180** in 52% Ausbeute und mit einem Enantiomerenüberschuss von 69% für das Hauptdiastereomer und 71% für das Minderdiastereomer erhalten werden. Das Diastereomerenverhältnis war im Vergleich zu den cyclischen Systemen deutlich schlechter (Tabelle 18, Eintrag 1). Durch eine Temperaturerhöhung auf 50 °C konnte die Reaktionszeit auf 1.5 Stunden verkürzt werden, wobei dies lediglich einen geringen Einfluss auf die Ausbeute hatte (Eintrag 2). Identisch zu dem Imin **63** konnte beim acyclischen Imin **61** mit (*R*)-Binap und (*S,S*)-**L28** der *matched case*, der ein deutlich besseres Diastereomerenverhältnis zeigte, und mit (*S*)-Binap und (*S,S*)-**L28** der entsprechende *mismatched case* erhalten werden. Beim acyclischen Imin **61** führte dieser *matched case* nicht nur zu einem besseren Diastereomerenverhältnis, sondern ebenfalls zu einer deutlich höheren Ausbeute (Einträge 3 und 4).

**Tabelle 18:** 1,4-Addition an das acyclische Imin **61** und anschließende Hydrierung.

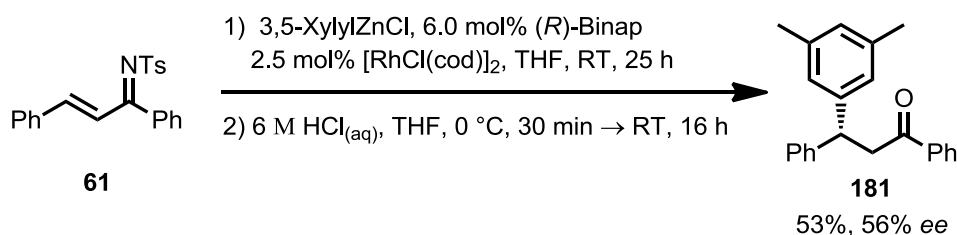
Eintrag	Binap	T [°C]	<i>dr</i> <sup>[a]</sup> roh/isoliert	Ausbeute <sup>[b]</sup> <b>180</b> [%]	<i>ee</i> <sup>[c]</sup> <b>180</b> [%]
1	<i>rac</i>	RT	62:38/54:46	52	69/71
2 <sup>[d]</sup>	<i>rac</i>	50	57:43/52:48	61	-
3	( <i>R</i> )	RT	70:30/70:30	95	92/15
4 <sup>[e]</sup>	( <i>S</i> )	RT	42:58/31:69	57	1/92

[a] Bestimmt aus dem <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Rohprodukts; die relative Konfiguration konnte nicht bestimmt werden. — [b] Isolierte Ausbeute des Diastereomerengemischs. — [c] Bestimmt per HPLC. — [d] Reaktionszeit der 1,4-Addition betrug 1.5 h; *rac*-**L28** wurde bei der Hydrierung verwendet. — [e] *ent*-**180** wurde erhalten.

Ein Einkristall von **180** enthielt beide Diastereomere in einem Verhältnis von 71:29. Die vermessenen Kristalle waren für eine Untersuchung mittels <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie zu klein, sodass nicht aufgeklärt werden konnte, welches Diastereomer als Hauptprodukt erhalten wurde. Die absolute und die relative Konfiguration konnten somit nicht bestimmt werden.

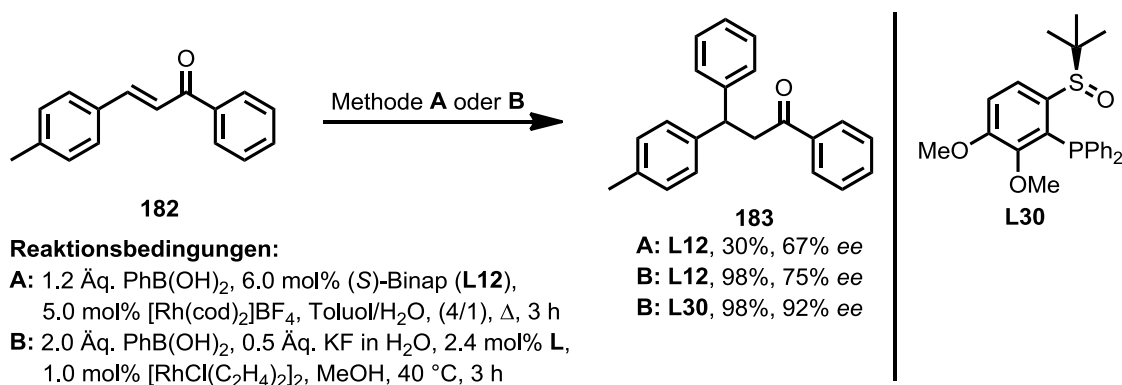
**Abbildung 10:** Bild links: Zu 71 % im Kristall vorhanden; Bild rechts: Zu 29 % im Kristall vorhanden.

Um den Enantiomerenüberschuss nach der 1,4-Addition zu untersuchen, wurde das Imin **61** nach der 1,4-Addition zum Keton **181** hydrolysiert, das in 53% Ausbeute und mit 56% Enantiomerenüberschuss erhalten wurde (Schema 50). Die 1,4-Addition an das Chalkon **16** lieferte das Produkt **181** in 76% Ausbeute und 56% Enantiomerenüberschuss. Beide Produkte wurden mit identischer Seitenselektivität erhalten, weshalb das in der Rhodium-katalysierten 1,4-Addition aufgebaute Stereozentrum (*R*)-konfiguriert ist.<sup>[99b, 195]</sup>



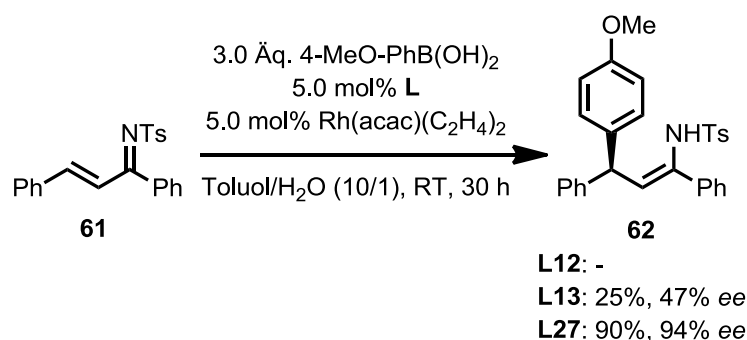
**Schema 50:** 1,4-Addition an das acyclische Imin **61** mit nachfolgender Hydrolyse zum Keton **181**.

Konno und Mitarbeiter zeigten 2008 die Rhodium/Binap-katalysierte 1,4-Addition von Phenylboronsäure an das Enon **182**, wobei das Produkt **183** in 30% Ausbeute mit moderatem Enantiomerenüberschuss (67% *ee*) erhalten wurde (Schema 51, Reaktionsbedingungen A).<sup>[195]</sup> Liao et al. zeigten, dass durch eine Veränderung der Reaktionsbedingungen mit (*R*)-Binap der Enantiomerenüberschuss auf 75% gesteigert werden kann. Der Ligand **L30** zeigte die besten Resultate, sodass das Keton **183** in 98% Ausbeute und 92% Enantiomerenüberschuss erhalten wurde (Reaktionsbedingungen B).<sup>[99b]</sup>



**Schema 51:** Rhodium-katalysierte 1,4-Addition an **182**.<sup>[99b, 195]</sup>

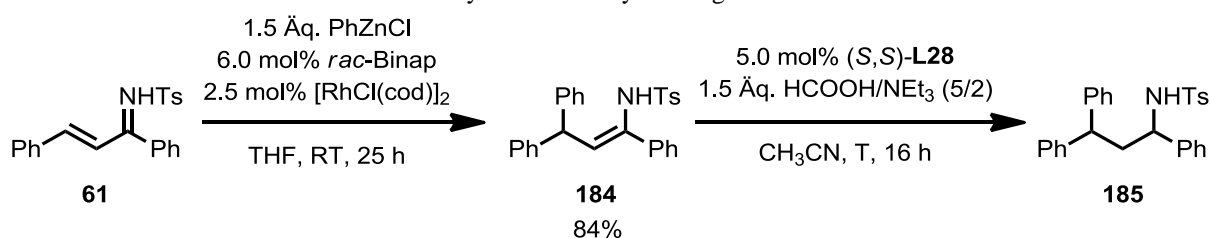
1,4-Additionen an  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Imine sind bisher sehr wenig untersucht (siehe I.6). Kim et al. zeigten 2014, dass der Briphos-Ligand **L27** gute Ausbeuten und Enantiomerenüberschüsse bei der 1,4-Addition an das Imin **61** lieferte (90%, 94% *ee*, Schema 22).<sup>[139]</sup> In diesem Jahr zeigten Kim et al. ein Ligandenscreening zu dieser Reaktion. Binap (**L12**) als Ligand zeigte keine Aktivität, sodass kein Produkt erhalten werden konnte. Selbst mit dem chiralen Dien-Ligand **L13** konnte das Enamid **62** in lediglich 25% Ausbeute und mit 47% *ee* erhalten werden (Schema 52). Der bereits vor zwei Jahren vorgestellte Briphos-Ligand **L27** zeigte nach wie vor die besten Ergebnisse.<sup>[196]</sup>



**Schema 52:** Ligandenvergleich in der 1,4-Addition an **61** von Kim et al.<sup>[196]</sup>

Um die Enantioselektivität der Noyori-Transferhydrierung zu untersuchen, wurde das achirale Enamid **184** mit dem enantiomerenreinen Rutheniumkatalysator (*S,S*)-**L28** umgesetzt. Das Amid **185** konnte so in 81% Ausbeute und 77% Enantiomerenüberschuss erhalten werden (Tabelle 19, Eintrag 1). Um den Enantiomerenüberschuss zu verbessern, wurde die Temperatur auf 0 °C gesenkt. Dies führte zu einer leichten Verbesserung des Enantiomerenüberschusses (85%), aber die Reaktivität wurde soweit herabgesenkt, dass nach 16 Stunden lediglich 13% des Produkts **185** erhalten wurde (Eintrag 2).

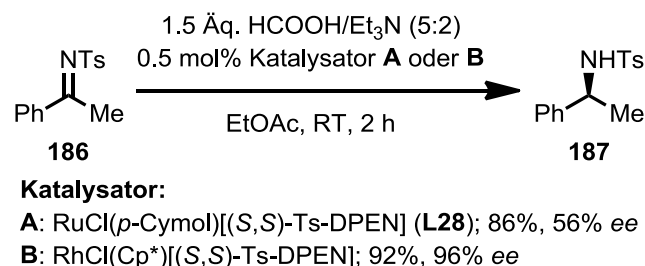
**Tabelle 19:** Noyori-Transferhydrierung des Enamids **184**.



Eintrag	T [°C]	Ausbeute/ee <sup>[a]</sup> <b>185</b> [%]
1	RT	81/77
2	0	13 <sup>[b]</sup> /85

[a] Bestimmt per HPLC. — [b] Bestimmt aus dem <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Rohprodukts mit Diphenylmethan als internem Standard.

Der Noyori-Katalysator **L28** zeigt häufig geringere Ausbeuten und Enantioselektivitäten als RhCl(Cp<sup>\*</sup>)[(*S,S*)-Ts-DPEN] oder der analoge Iridium-Katalysator.<sup>[184b, 197]</sup> Exemplarisch sei an dieser Stelle die Transferhydrierung des Imins **186** von Lee et al. genannt. Der Rutheniumkatalysator zeigte eine deutlich geringere Enantioselektivität als der Rhodiumkatalysator (56% ee vs. 96% ee, Schema 53).<sup>[184a]</sup>



**Schema 53:** Transferhydrierung mit dem Ruthenium- und dem Rhodiumkatalysator im Vergleich.<sup>[184a]</sup>

Im Rahmen dieser Arbeit führte die 1,4-Addition und nachfolgende Noyori-Transferhydrierung an dem acyclischen Imin **61** mit (*R*)-Binap zu 95% Ausbeute des Diastereomeren-gemischs (*dr* 70:30; 92/15% *ee*), wohingegen mit (*S*)-Binap das Produkt **180** in lediglich 57% Ausbeute (*dr* 31:69, 1/92% *ee*) erhalten wurde. Die Untersuchung des Enantiomerenüberschusses in der 1,4-Addition mit dem Rhodium/Binap-Katalysator wurde nach der Hydrolyse des 1,4-Addukts zum Keton **181** auf 56% bestimmt. Die Untersuchungen zur Noyori-Transferhydrierung ergaben, dass der Enantiomerenüberschuss des Amids **185** mit dem Rutheniumkatalysator bei 77% lag. Es gelang im Rahmen dieser Arbeit nicht, die absolute Konfiguration von **180** zu bestimmen. Die Ergebnisse von Kim et al. zeigen, dass die 1,4-Addition erneut mit dem Briphos-Liganden **L27** und die nachfolgende Hydrierung mit RhCl(Cp<sup>\*</sup>)[(S,S)-Ts-DPEN] oder dem analogen Iridium-Katalysator durchgeführt werden sollte, da diese häufig eine höhere Reaktivität und Enantioselektivität als der Noyori-Transferhydrierungskatalysator zeigen. Sollte so die Enantio- und Diastereoselektivität erhöht werden können, könnte dann durch Kristallstrukturanalyse die absolute und relative Konfiguration bestimmt werden.

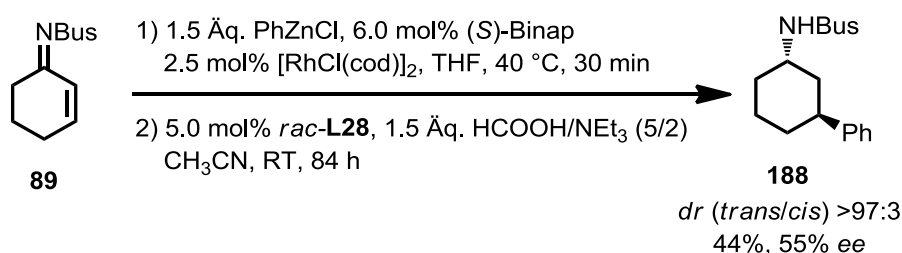
## II.5 Untersuchungen zu weiteren *N*-ständigen elektronenziehenden Gruppen

*tert*-Butylsulfonylimine (*N*-Busylimine) stellen eine interessante Verbindungsklasse dar, da die *N*-Busylgruppe in der Rhodium-katalysierten 1,4-Addition dem Imin ähnliche elektronische Eigenschaft verleihen sollte wie die *N*-Tosylgruppe, allerdings ist erstere bereits unter sauren Bedingungen abspaltbar,<sup>[162]</sup> was die Attraktivität der Methode deutlich erhöht.

Bereits innerhalb der eigenen Masterarbeit wurden erste Untersuchungen zur Rhodium-katalysierten 1,4-Addition am sechsgliedrigen *N*-Busylimin **89** vorgenommen. Die 1,4-Addition, welche nach der Hydrolyse zum entsprechenden Keton per Gaschromatographie verfolgt wurde, zeigte bei Raumtemperatur trotz höherer Katalysatorbeladung im Vergleich



zum *N*-Tosylimin **63** nicht nur eine geringere Reaktivität, sondern ebenfalls eine deutlich verringerte Selektivität (30 Minuten, Umsatz: 75%, 23% Ausbeute). Eine Temperaturerhöhung auf 40 °C führte nach 30 Minuten zu vollständigem Umsatz und einer Ausbeute des 3-Phenylcyclohexanons (**11**) von 77%, welche per Gaschromatographie bestimmt wurde. Nach der Noyori-Transferhydrierung wurde **188** in 44% Ausbeute und einem Enantiomerenüberschuss von 55% isoliert, wobei auch hier diastereoselektiv das *trans*-Isomer gebildet wurde (Schema 54).<sup>[140]</sup>



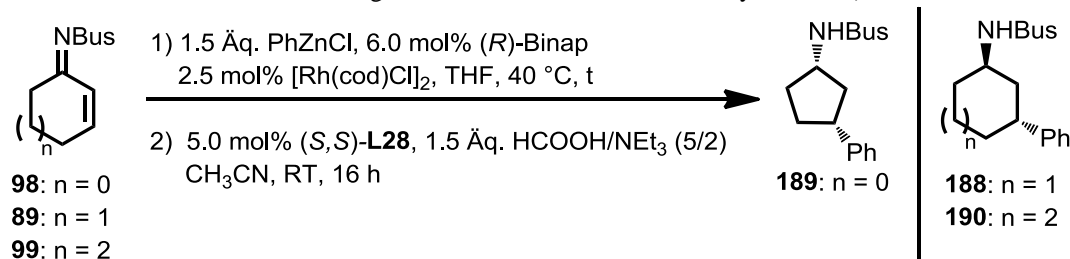
**Schema 54:** 1,4-Addition von Phenylzinkchlorid an das *N*-Busylimin **89** mit nachfolgender Noyori-Transferhydrierung.<sup>[140]</sup>

Im <sup>1</sup>H-NMR des Rohprodukts wurde nach der 1,4-Addition neben dem gewünschten Enamid ebenfalls dessen Hydrolyseprodukt **11** nachgewiesen. Der geringe Enantiomerenüberschuss lag vermutlich daran, dass der Rhodiumkatalysator vor der Hydrierung nicht mit Aktivkohle entfernt wurde.

Innerhalb dieser Dissertation wurde die Zeit der wässrigen Aufarbeitung von 15 Minuten auf 5 Minuten verkürzt und zusätzlich die Lösung mit Aktivkohle versetzt, um sowohl die Hydrolyse als auch die Isomerisierung des Enamids zu unterdrücken. Diese Veränderung der Aufarbeitung führte zu dem gewünschten Ergebnis: Das Hydrolyseprodukt **11** wurde nicht beobachtet, wodurch nach der Noyori-Transferhydrierung das gewünschte Produkt **188** in einer Ausbeute von 58% und einem Enantiomerenüberschuss von 98% erhalten wurde (Tabelle 20, Eintrag 1). Die Reaktions- und Aufarbeitungsbedingungen konnten auf das Cyclohept-2-enon-basierte *N*-Busylimin **99** übertragen werden, wodurch nach der Hydrierung das Amid **190** in 85% Ausbeute erhalten wurde (97% *ee*, Eintrag 2). Die 1,4-Addition mit nachfolgender Noyori-Transferhydrierung an das Cyclopent-2-enon-basierte *N*-Busylimin **98** führte zu einer deutlichen *cis*-Selektivität (Einträge 3 und 4). Einträge 3 und 4 zeigen den *mismatched* und den *matched case*. Im Vergleich zum *N*-Tosylimin **63** kommt es nicht nur zu einer Verringerung der Ausbeute, sondern auch zu einer geringeren Diastereoselektivität (vgl. Tabelle 4). Die Verwendung von (*R*)-Binap und dem enantiomerenreinen Katalysator **L28** führte im Gegensatz zu (*S*)-Binap durch die doppelte Stereodifferenzierung zu einem besseren

Diastereomerenverhältnis (*trans/cis* 13:87) und zu einer um 13 Prozentpunkte erhöhten Ausbeute (63%, Eintrag 4).

**Tabelle 20:** Untersuchungen zur 1,4-Addition an die *N*-Busylimine **89**, **98** und **99**.



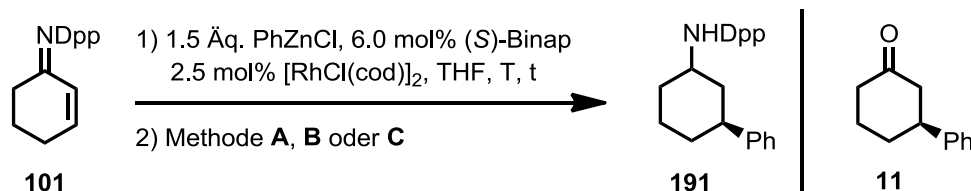
Eintrag	Substrat	t [h]	<i>dr</i> <sup>[a]</sup> ( <i>trans/cis</i> )	Ausbeute/ <i>ee</i> <sup>[b]</sup> [%]
1	<b>89</b>	0.5	>97:3	58/98
2	<b>99</b>	1.5	94:6	85/97
3 <sup>[c]</sup>	<b>98</b>	1.5	21:79	50 <sup>[d]</sup> /99
4	<b>98</b>	1.5	13:87	63 <sup>[e]</sup> /99

[a] Aus dem <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Rohprodukts bestimmt. — [b] Bestimmt per HPLC. — [c] (*S*)-Binap wurde verwendet, sodass *ent*-**189** wurde erhalten. — [d] Beide Diastereomere mit einem *dr* (*trans/cis*) von 18:82 erhalten. — [e] Beide Diastereomere mit einem *dr* (*trans/cis*) von 11:89 erhalten.

Die Rhodium-katalysierte 1,4-Addition von Phenylzinkchlorid sollte ebenfalls am *N*-Diphenylphosphinoylimin **101** untersucht werden, da auch diese elektronenziehende Gruppe bereits im sauren Milieu abgespalten werden kann.<sup>[163]</sup> Im Vergleich zu den *N*-Tosyliminen sind die *N*-Phosphinoylimine etwas weniger aktiviert,<sup>[148]</sup> weshalb für die 1,4-Addition eine längere Reaktionszeit erwartet wurde. In der Umsetzung wurde mit 2.5 mol% des dimeren Rhodiumkatalysators bereits nach zwei Stunden ein vollständiger Umsatz beobachtet. Allerdings zeigte das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Rohprodukts keine hohe Selektivität an, da neben dem gewünschten Enamid Zersetzung und eine zweite nicht bekannte Verbindung beobachtet wurde. Nach der Noyori-Transferhydrierung konnten 40-50% 3-Phenylcyclohexanon (**11**) erhalten werden (Tabelle 21, Eintrag 1). Das Ergebnis zeigt, dass eine Reduktion des Enamids nicht stattfand und dass dieses während der säulen-chromatographischen Aufreinigung hydrolysierte. Die Noyori-Transferhydrierung ist somit für dieses Substrat nicht geeignet. Cyclische Phosphinoylimine können mit vielen Reduktionsmitteln wie z.B. Natriumborhydrid, Lithiumaluminiumhydrid, *tert*-Butylamin-Boran-Komplex, 9-BBN oder auch L-Selectride<sup>®</sup> zu *N*-Phosphinoylaminen reduziert

werden.<sup>[164, 182]</sup> Unter identischen Reaktionsbedingungen in der 1,4-Addition wurde die Hydrierung mit Natriumborhydrid durchgeführt. Diese führte allerdings zu nicht identifizierten Zersetzungsprodukten (Eintrag 2).

**Tabelle 21:** Untersuchungen zur 1,4-Addition an das *N*-Phosphinoylimin **101**.



**Methode:**

**A:** 5.0 mol% *rac*-**L28**, 1.5 Äq. HCOOH/NEt<sub>3</sub> (5/2), CH<sub>3</sub>CN, RT, 16 h

**B:** 10.0 Äq. NaBH<sub>4</sub>, EtOH, 0 °C → RT, 4 d

**C:** 6 M HCl<sub>(aq)</sub>, THF, 0 °C, 1.5 h

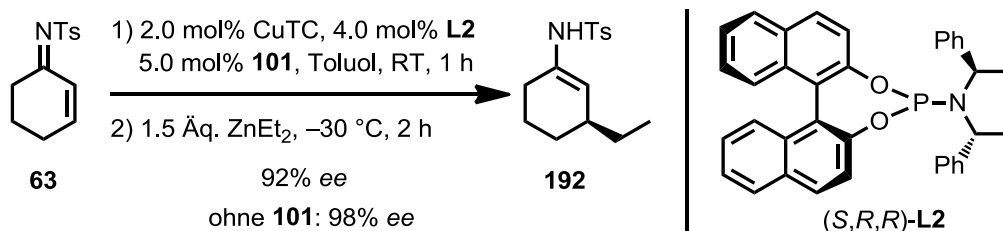
Eintrag	T [°C]	t [h]	Methode	Ausbeute/ <i>ee</i> <sup>[a]</sup> <b>11</b> [%]
1 <sup>[b]</sup>	RT	3	<b>A</b>	40-50 <sup>[c]</sup> /-
2 <sup>[b]</sup>	RT	3	<b>B</b>	-
3	RT	3	<b>C</b>	44/13
4	RT	2	<b>C</b>	11/73
5 <sup>[b]</sup>	0	18.5	<b>C</b>	~5 <sup>[a]</sup> /-
6	40	0.5	<b>C</b>	14/n.b.
7 <sup>[d]</sup>	RT	2	<b>C</b>	-

[a] Bestimmt per GC. — [b] *rac*-Binap wurde verwendet. — [c] Abgeschätzt aus dem <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum. — [d] Die Reaktion wurde ohne [RhCl(cod)]<sub>2</sub> und Binap durchgeführt.

Da die unbekannten Nebenverbindungen eventuell zu einem Problem in der Reduktion führten, wurde zunächst die 1,4-Addition genauer untersucht und das Enamid direkt zum Keton **11** hydrolysiert. Hierbei ergaben sich eine Ausbeute von 44% und ein Enantiomerenüberschuss von 13% (Eintrag 3). Eine Wiederholung unter identischen Reaktionsbedingungen zeigte, dass die Umsetzungen am *N*-Phosphinoylimin **101** nicht reproduzierbar waren (11% Ausbeute, 73% *ee*, Eintrag 4). Weitere Untersuchungen bei tieferen, bzw. höheren Reaktionstemperaturen zeigten, dass sowohl bei 0 °C (5% Ausbeute des Ketons **11**, Eintrag 5), als auch bei 40 °C (14% Ausbeute des Ketons **11**, Eintrag 6) keine Verbesserung der Ausbeute in der 1,4-Addition erhalten werden konnte. Zur Untersuchung der Hintergrundreaktivität wurde die 1,4-Addition von Phenylzinkchlorid bei Raumtemperatur ohne die Zugabe von [RhCl(cod)]<sub>2</sub> und Binap durchgeführt. Nach zwei Stunden wurde das Imin **101**

vollständig umgesetzt, wobei allerdings kein identifizierbares Produkt gebildet wurde. Durch die hohe Tendenz zu Nebenreaktionen lässt sich die geringe Ausbeute in der 1,4-Addition erklären.

J. Westmeier erhielt in seinen Arbeiten zur Kupfer-katalysierten 1,4-Addition von Diethylzink an das Phosphinoylimin **101** nur das racemische 1,4-Addukt.<sup>[137a]</sup> Seiner Vermutung nach lag dies daran, dass die Phosphinoylgruppe an den aktiven Katalysator koordinierte und dabei die Geometrie oder die Konstitution des Komplexes so verändert wurde, dass keine Stereoinduktion stattfinden konnte. In einem Konkurrenzexperiment wollte J. Westmeier prüfen, ob die Anwesenheit des *N*-Phosphinoylimins **101** die Bildung des chiralen Komplexes aus CuTC und **L2** inhibiert, oder ob **101** selbst als Ligand in der Addition fungiert und somit keine stereoselektive Addition stattfinden kann. Hierfür wurden von ihm zunächst 2.0 mol% CuTC mit 4.0 mol% des Liganden **L2** sowie 5.0 mol% des *N*-Phosphinoylimins **101** zur Bildung des katalytisch aktiven Komplexes für eine Stunde vorgerührt. Nach der Zugabe von Diethylzink konnte nach zwei Stunden bei vollständigem Umsatz das Enamid **192** mit einem Enantiomerenüberschuss von 92%, also einer leichten Verringerung des Enantiomerenreinheit, erhalten werden (Schema 55).<sup>[137a]</sup>



**Schema 55:** Untersuchung von J. Westmeier zur möglichen Konkurrenz zwischen dem Liganden **L2** und dem Imin **101** in der 1,4-Addition an das *N*-Tosylimin **63**.<sup>[137a]</sup>

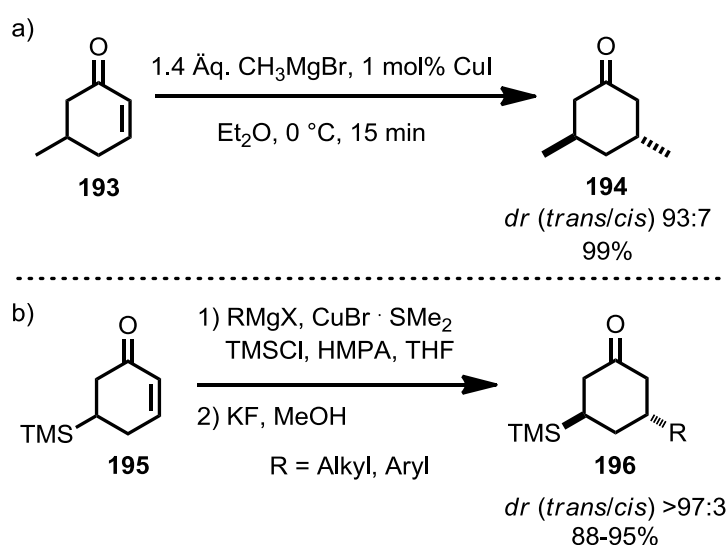
Dieser Versuch stellt zwar keinen absoluten Beweis für die obige These dar, zeigt aber zumindest auf, dass hierin ein Grund für eine Verringerung des Enantiomerenüberschuss liegen könnte. Diese Konkurrenzreaktion könnte ebenfalls in der Rhodium-katalysierten 1,4-Addition auftreten.

Durch die erfolgreichen Umsetzungen der *N*-Busylimine **89**, **98** und **99** konnten nach der Noyori-Transferhydrierung die Amide **188-190** in guten bis sehr guten Ausbeuten und Enantiomerenüberschüssen (63-85%, 97-99% ee) erhalten werden. Dies ermöglicht den Zugang zu fünf- und siebengliedrige cyclischen Amiden, deren Busylgruppe im Vergleich zur Tosylgruppe unter deutlich mildereren Bedingungen abgespalten werden kann. Die

Untersuchungen am *N*-Phosphinoylimin **101** führten zu keinen zufriedenstellenden Ergebnissen, da unter identischen Reaktionsbedingungen nicht reproduzierbare Ergebnisse erhalten wurden (11-13% Ausbeute, 44-73% *ee*). Weitere Möglichkeiten zur Verbesserung der Ausbeute und der Enantioselektivität in der 1,4-Addition böte die Verwendung von  $\text{PhAlMe}_2$ . Weiterhin könnte die Verwendung anderer Liganden, wie z.B. Dien-Liganden, zu einer Verbesserung in der 1,4-Addition führen. Wie J. Westmeier in seiner Dissertation zeigte, kann die Reduktion anschließend mit L-Selectride<sup>®</sup> durchgeführt werden, um das Amid **191** in einem guten Diastereomerenverhältnis zu erhalten.<sup>[137a]</sup>

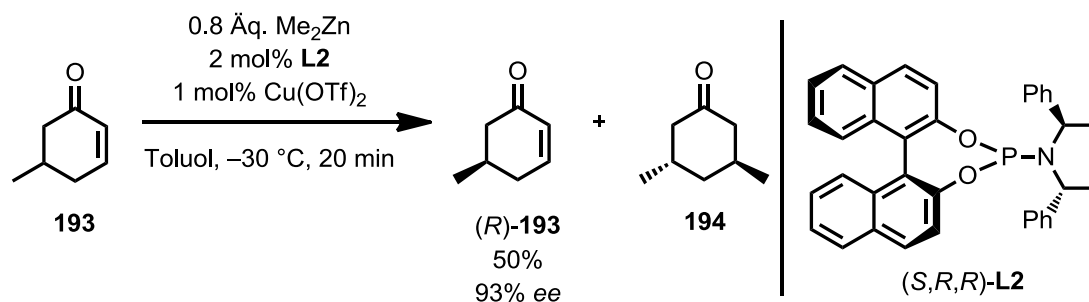
## II.6 Synthese von 3,5-Cyclohexylamiden

Bei einer 1,4-Addition an ein chirales Molekül, z.B. ein 5-monosubstituiertes Cyclohexenon-Derivat, stellt sich immer die Frage der Diastereoselektivität. Diese wurde bereits von House und Mitarbeitern sowie von Asaoka und Mitarbeitern untersucht, wobei gezeigt wurde, dass die 1,4-Addition mit einem Cuprat die Produkte **194** und **195** mit einer sehr hohen *trans*-Selektivität liefert (Schema 56).<sup>[198]</sup>



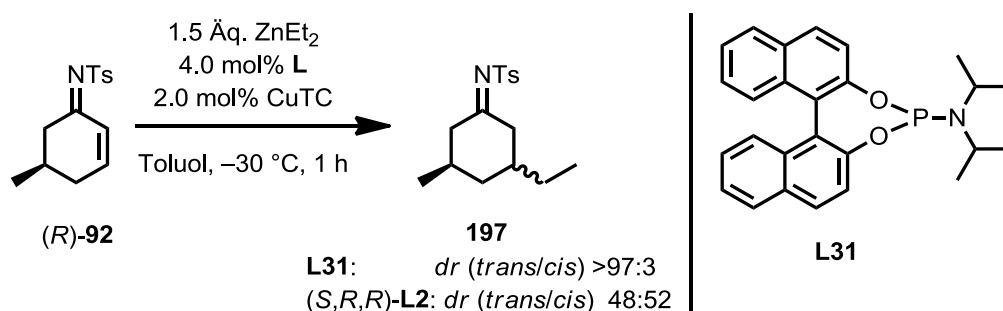
**Schema 56:** Substratkontrollierte Cuprataddition.<sup>[198]</sup>

Feringa und Mitarbeiter erkannten, dass die sehr hohe Substratkontrolle der Kupferkatalysierte 1,4-Addition die Möglichkeit zur kinetischen Racematspaltung bietet. Die Umsetzung des racemischen 5-Methylcyclohex-2-enons (**193**) mit substöchiometrischen Mengen Dimethylzink in Gegenwart des Phosphoramidit-Liganden (**L2**) führte so aufgrund der hohen Substratkontrolle zu dem *trans*-Addukt **194** und zur Reisolierung von (*R*)-**193** mit 93% Enantiomerenüberschuss (Schema 57).<sup>[199]</sup>



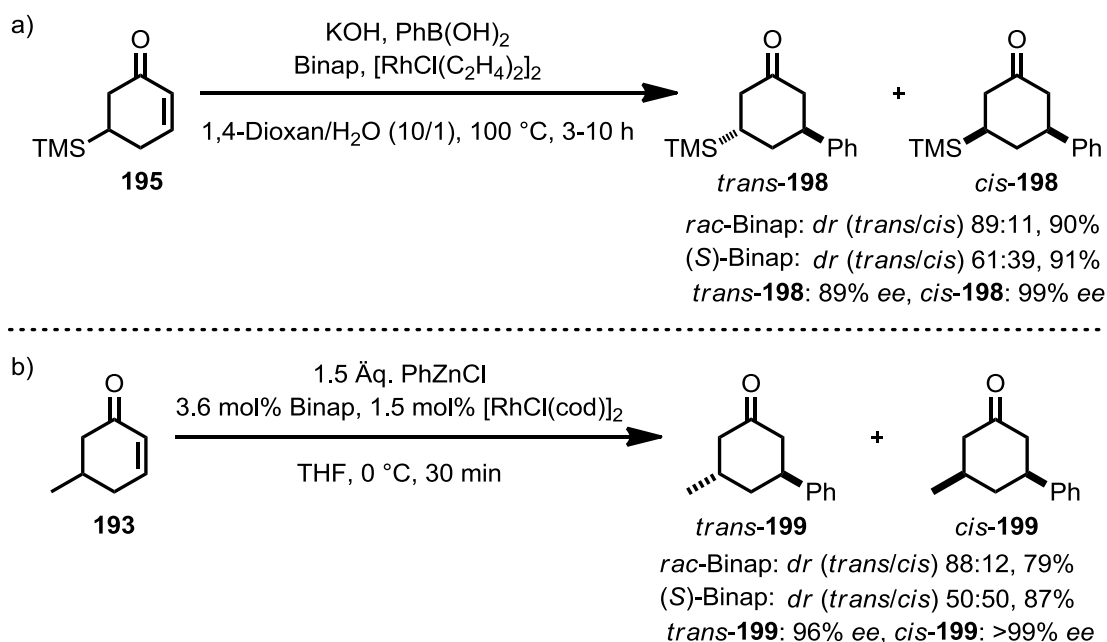
**Schema 57:** Kupfer-katalysierte kinetische Racematspaltung von **193**.<sup>[199]</sup>

Im Gegensatz zu dieser Umsetzung des Enons konnte J. Westmeier anhand des Imins **(R)-92** das erste Beispiel einer Kupfer-katalysierten 1,4-Addition an ein 5-alkylsubstituiertes Cyclohex-2-enon-Derivat zeigen, bei der die Übersteuerung der Substratkontrolle erfolgreich durchgeführt wurde (Schema 58). Durch die nach wie vor vorhandene Substratkontrolle wurde allerdings ein 1:1-Gemisch beider Diastereomere erhalten.<sup>[137]</sup>



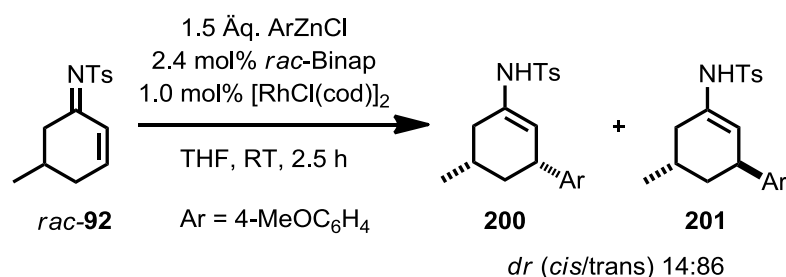
**Schema 58:** Erste erfolgreiche Übersteuerung der Substratkontrolle eines 5-alkylsubstituierten Cyclohex-2-enon-Derivats.<sup>[137]</sup>

Durch die Untersuchungen zur Substratkontrolle an **195** bzw. **193** unter Verwendung eines Rhodium/*rac*-Binap-Katalysators zeigten sowohl Tomioka und Mitarbeiter sowie A. Kolb in der Arbeitsgruppe von Zezschwitz, dass eine hohe *trans*-Selektivität [ $dr$  (trans/cis) 89:11 bzw. 88:12], wie sie bereits aus der Kupferkatalyse bekannt ist, eintritt (Schema 59).<sup>[183, 200]</sup> Allerdings wird im Gegensatz zur Kupferkatalyse durch die hohe Katalysatorkontrolle des Rhodiumkomplexes die Substratkontrolle überwiegend übersteuert, sodass mit enantiomerenreinem Binap sowohl das *cis*- als auch das *trans*-Addukt in einem Verhältnis von 61:39, bzw. 50:50 erhalten wurden (Schema 59).



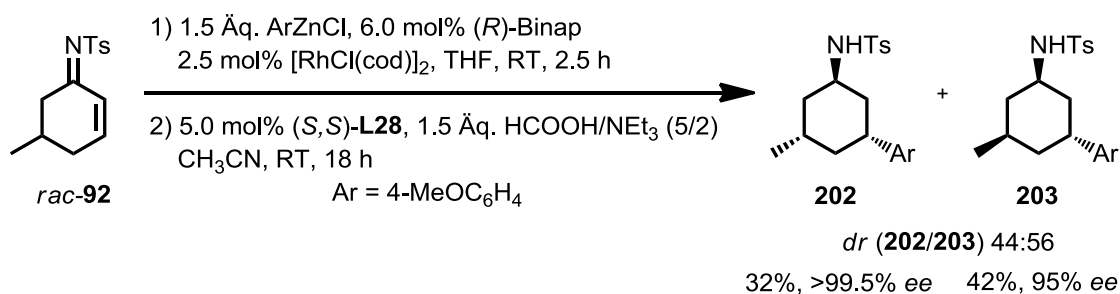
**Schema 59:** Untersuchungen zur Substrat- und Katalysatorkontrolle mittels Rhodiumkatalyse.<sup>[183, 200]</sup>

In den eigenen Arbeiten wurde zunächst die Substratkontrolle des Imins *rac*-**92** in der 1,4-Addition mit dem Rhodium/*rac*-Binap-Katalysatorsystem untersucht. Die *trans*-selektive 1,4-Addition war deutlich bevorzugt, da die Enamide **200** und **201** in einem *cis/trans*-Verhältnis von 14:86 erhalten wurden (Schema 60).



**Schema 60:** Untersuchung zur Substratkontrolle von *rac*-**92**.

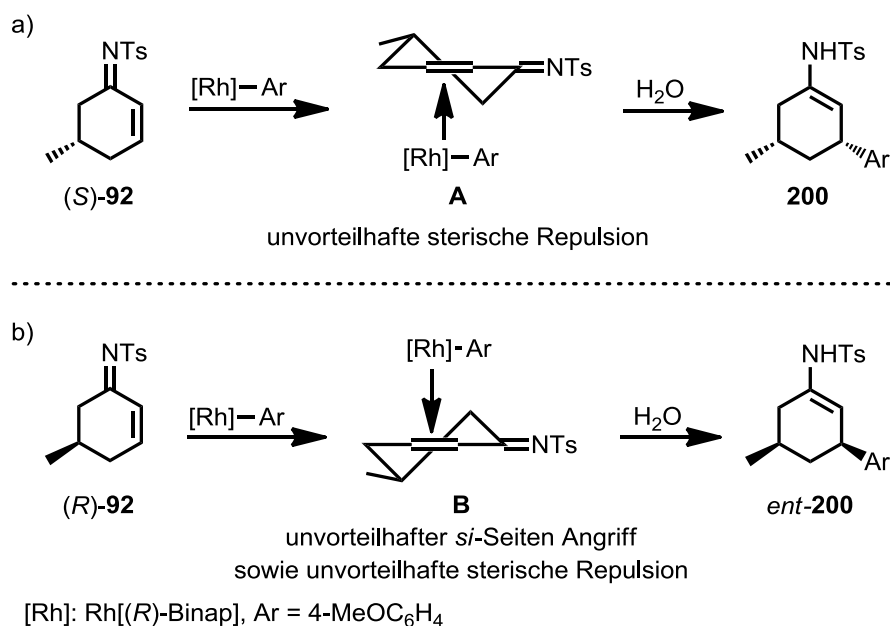
Die Umsetzung des *N*-Tosylimins *rac*-**92** unter Katalysatorkontrolle mit (*R*)-Binap und nachfolgender *trans*-selektiver Transferhydrierung lieferten **202** in einer Ausbeute von 32% (>99.5% *ee*) und **203** in 42% (95% *ee*, Schema 61). Durch die hohe Katalysatorkontrolle wurde im Gegensatz zur Kupfer-katalysierten 1,4-Addition die Substratkontrolle nahezu vollständig übersteuert. Die Ergebnisse der Substrat- und Katalysatorkontrolle stehen somit im Einklang mit den Ergebnissen von A. Kolb sowie Tomioka und Mitarbeitern.



**Schema 61:** Umsetzung des Imins *rac*-**92** unter Katalysatorkontrolle.

In der Rhodium/Binap-katalysierten asymmetrischen Aryladdition sind zwei Faktoren entscheidend; mit dem Rhodium/(*R*)-Binap-Katalysator ist der *α-re*-Seiten-Angriff, sowie ein axialer Angriff ans Substrat favorisiert.

Das *cis*-Produkt **200** entsteht aus dem (*S*)-Enantiomer **92** durch einen *re*-Seiten-Angriff des Katalysatorsystems, welcher aufgrund von sterischer Repulsion nicht begünstigt ist (Schema 62a, siehe **A**). Das Produkt *ent*-**200** würde durch einen *si*-Seiten-Angriff ans Substrat, welcher vom Katalysatorsystem nicht favorisiert ist und dieselbe sterische Repulsion aufweist, entstehen (Schema 62b, siehe **B**). Der Enantiomerenüberschuss (>99.5%) von **202** zeigt, dass es nicht zu einem *si*-Angriff an das Imin (*R*)-**92** kam. Da der *re*-Seitenangriff an das (*S*)-**92** nicht begünstigt ist, kommt es allerdings zu einer geringeren Ausbeute an **202** verglichen mit **203**.

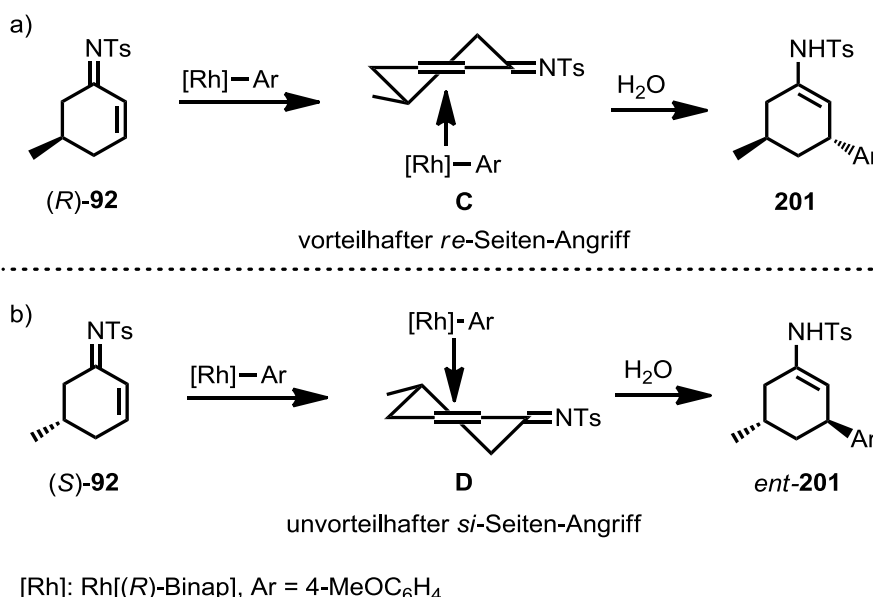


**Schema 62:** Bildung des *cis*-Produkts **200** und *ent*-**200** durch die Umsetzung mit {RhPh[(*R*)-Binap]}<sub>2</sub>.

Die Bildung von *trans*-**201** aus (*R*)-**92** und (*S*)-**92** ist in Schema 63 dargestellt. **201** entsteht durch einen vorteilhaften axialen Angriff auf der *re*-Seite des (*R*)-Enantiomers **92** (Schema

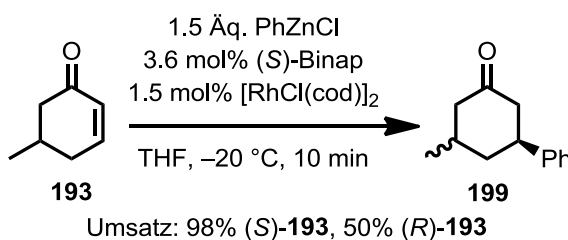


63a, siehe C). Durch die Katalysatorkontrolle wäre die Bildung von *ent*-**201** unvorteilhaft (Schema 63b, siehe C). Der Enantiomerenüberschuss (95%) von **203** zeigt, dass *ent*-**201** zu ca. 2.4% entstand (Schema 61). Dies lässt sich damit erklären, dass bei Übergangszustand **D** im Gegensatz zu Übergangszustand **B** (Schema 62b) neben der Katalysatorkontrolle nicht auch eine Behinderung durch das Substrat auftritt.



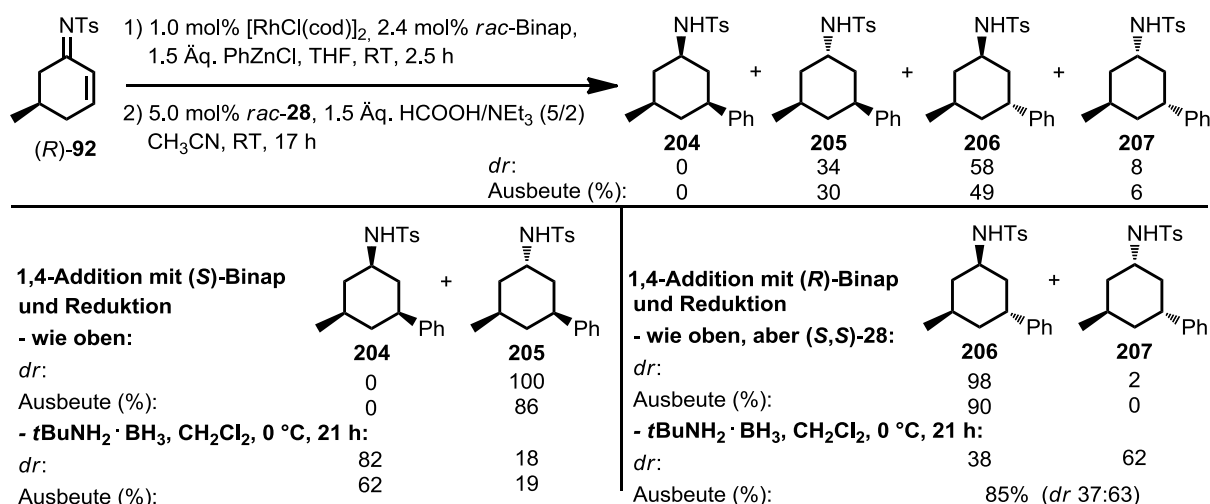
**Schema 63:** Entstehung des *trans*-Produkts **201** und *ent*-**201** durch die Umsetzung mit  $\{RhPh[(R)\text{-Binap}]\}_2$ .

Diese Ergebnisse bezüglich der *trans*- und *cis*-Selektivität sowie der unterschiedlichen Enantiomerenüberschüsse sind mit denen von A. Kolb in der Arbeitsgruppe von Zezschwitz im Einklang. Seine Untersuchungen zur Reaktivität des *rac*-5-Methylcyclohex-2-enons (**193**) katalysiert durch einen Rhodium/*(S)*-Binap-Komplex zeigten, dass die 1,4-Addition von Phenylzinkchlorid an das *(S)*-Enantiomer schneller stattfindet als an das *(R)*-Enantiomer [nach 10 Minuten: 98% Umsatz des *(S)*-Enantiomers und 50% des *(R)*-Enantiomers, Schema 64].<sup>[183]</sup> Dies lässt sich wiederum durch den begünstigten axialen *si*-Seiten-Angriff, welcher durch die Verwendung von *(S)*-Binap begünstigt ist, erklären (vgl. Schema 63a, hier allerdings mit *(R)*-Binap dargestellt).



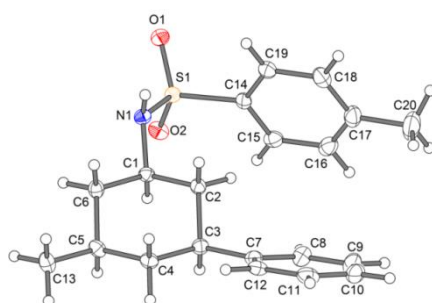
**Schema 64:** Untersuchungen von A. Kolb zur Reaktionsgeschwindigkeit der PhZnCl-Addition.<sup>[183]</sup>

Um die doppelte Stereodifferenzierung in der 1,4-Addition zu untersuchen, wurde das enantiomerenreine Imin (*R*)-**92** in der Rhodium/Binap-katalysierten 1,4-Addition mit Phenylzinkchlorid umgesetzt. Mit dem racemischem Katalysatorsystem und anschließender Noyori-Transferhydrierung wurde ein geringes Diastereomerenverhältnis (*trans/cis*) von 66:34 in der 1,4-Addition erhalten (Schema 65, obere Zeile, **205** vs. **206+207**). Außerdem ist der sterische Einfluss der Phenylgruppe in der Noyori-Transferhydrierung deutlich größer als der Einfluss der Methylgruppe (58:8, **206** vs. **207**).



**Schema 65:** Diastereoselektive 1,4-Addition mit anschließender Hydrierung zu allen vier Stereoisomeren des 3,5-disubstituierten Cyclohexylamids.<sup>[201]</sup>

Mit (*S*)-Binap als Ligand überwog die Katalysatorkontrolle (*cis*-selektiv) deutlich der entgegengesetzt wirkenden Substratkontrolle (*trans*-selektiv), sodass eine vollständige *cis*-Selektivität eintrat. Nach der Noyori-Transferhydrierung konnte ausschließlich **205** in einer Ausbeute von 86% erhalten werden (linke Spalte, Eintrag 1). Die 1,4-Addition mit (*S*)-Binap und anschließende *cis*-selektive Reduktion mit dem *tert*-Butylamin-Boran-Komplex ermöglichte die Synthese des *all-cis*-Diastereomers **204** in 62% Ausbeute (linke Spalte, Eintrag 2; ORTEP-Zeichnung siehe Abbildung 11).



**Abbildung 11:** ORTEP-Zeichnung von **204**.

Die Umsetzung mit (*R*)-Binap in Kombination mit der *trans*-selektiven Reduktion mit (*S,S*)-**L28** lieferte das Produkt **206** in einer sehr hohen Ausbeute (90%, rechte Spalte, Eintrag 1). Wurde in der Reduktion *rac*-**L28** eingesetzt, dann sank die Diastereoselektivität (**206:207**) von 98:2 auf 91:9, wodurch die Ausbeute auf 79% von **206** sank. Bei der *cis*-selektiven Reduktion ist der Einfluss der Phenylgruppe erneut dominierend, allerdings kommt es zu einer deutlichen Abnahme der Diastereoselektivität (vgl. linke und rechte Spalte, Eintrag 2). Diese Diastereomere konnten mittels Säulenchromatographie an Silica nicht getrennt werden, sodass **206** und **207** in einer Gesamtausbeute von 85% [*dr* (**206:207**) 37:63, rechte Spalte, Eintrag 2] erhalten wurden.

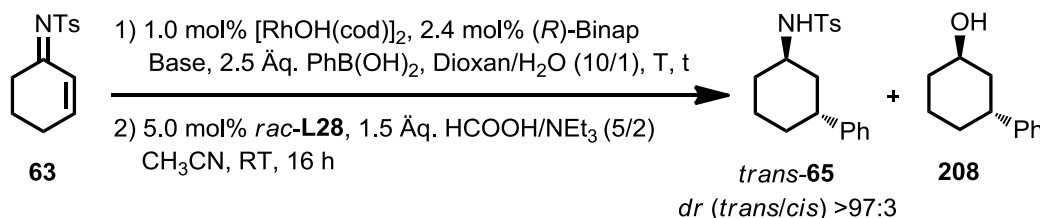
Die Untersuchungen zur Substratkontrolle von *rac*-**92** mit *rac*-Binap zeigten, dass das Produkt *trans*-**201** bevorzugt gebildet wird (*trans/cis* 86:14). Durch die hohe Katalysatorkontrolle des Rhodium/Binap-Katalysator kann allerdings die Substratkontrolle vollständig übertroffen werden. Durch die Umsetzung von (*R*)-**92** in der Rhodium-katalysierten 1,4-Addition in Kombination mit der entsprechenden Reduktionsmethode (Noyori-Transferhydrierung oder Addition von *t*BuNH<sub>2</sub> · BH<sub>3</sub>) konnten alle vier Diastereomere in 54-90% Ausbeute erhalten werden. Die Phenylgruppe besitzt in der Reduktion den größeren sterischen Einfluss, wodurch sehr gute Diastereoselektivitäten erhalten wurden. Ein deutlich besseres Diastereomerenverhältnis wurde jedoch erhalten, wenn die Phenyl- und die Methylgruppe *cis*-ständig und somit beide in äquatorialer Position angeordnet waren.

## II.7 Untersuchungen zur Verwendung anderer Metallorganyle und Liganden in der Rhodium-katalysierten asymmetrischen 1,4-Addition

Bororganyle und insbesondere die Arylboronsäuren sind die häufigsten Nukleophile für Rhodium-katalysierte 1,4-Additionen an Michael-Akzeptoren. Diese sind im Vergleich zu den Zinkorganyle weniger hydrolyseempfindlich sowie lager- und sauerstoffstabiler und auch in höherem Maße kommerziell erhältlich.<sup>[202]</sup> Aufgrund dieser Vorteile sollte in der asymmetrischen Rhodium-katalysierten 1,4-Addition an das  $\alpha,\beta$ -ungesättigte *N*-Tosylimin **63** die Phenylboronsäure als Arylnukleophil untersucht werden. Zunächst wurden der Umsatz, die Ausbeute sowie die Enantioselektivität der Reaktion bei verschiedenen Temperaturen untersucht. Die Umsetzungen mit {RhOH[(*R*)-Binap]}<sub>2</sub> lieferten weder bei Raumtemperatur, noch bei 35 °C oder 50 °C vollständigen Umsatz, sodass das Amid *trans*-**65** nach der Noyori-Transferhydrierung nur in 36-48% erhalten wurde (Tabelle 22, Einträge 1-3). Die Reaktionen

wurden in einem 1,4-Dioxan/Wasser-Gemisch durchgeführt, wodurch das 1,4-Additionsprodukt **65** anteilig hydrolysierte und nach der Hydrierung zusätzlich der Alkohol **208** (8-38%) isoliert wurde.

**Tabelle 22:** Ergebnisse zur Umsetzung des Imins **63** mit Phenylboronsäure.

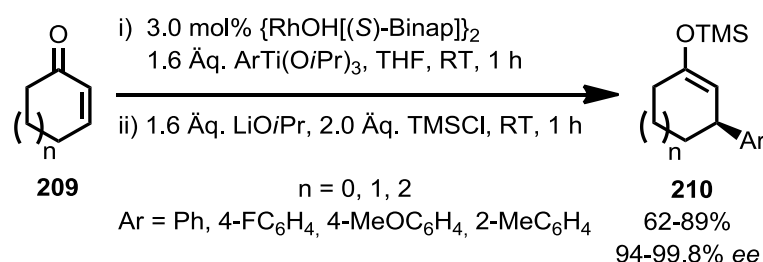


Eintrag	Base	T [°C]	t [h]	Umsatz <sup>[a]</sup> [%]	Ausbeute/ <i>ee</i> <sup>[b]</sup> <i>trans</i> - <b>65</b> [%]	Ausbeute <b>208</b> [%]
1	-	RT	7	n.b.	48 <sup>[c]</sup> /99	8 <sup>[c]</sup>
2	-	35	7	n.b.	36/99	38
3 <sup>[d,e]</sup>	-	50	4	83	38/98	14
4 <sup>[f]</sup>	0.1 Äq. NaHCO <sub>3</sub>	RT	117	54	10 <sup>[g]</sup>	29 <sup>[g]</sup>
5 <sup>[e,h]</sup>	1.0 Äq. KOH	RT	2.5	50	0	0

[a] Bestimmt per GC nach Hydrolyse zu Cyclohex-2-enon (**9**). — [b] Bestimmt per HPLC. — [c] Aus dem <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum nach Säulenchromatographie an Silica bestimmt; 21% des reduzierten Startmaterials wurden zusätzlich isoliert. — [d] Die Reaktionszeit der Reduktion betrug 20 h. — [e] (*S*)-Binap wurde verwendet, sodass *ent*-**65** und *ent*-**208** erhalten wurden. — [f] [RhCl(cod)]<sub>2</sub> wurde verwendet. — [g] Es wurde keine Hydrierung durchgeführt; Ausbeute des Enamids **64a** und des Ketons **11** mittels <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie und GC-Chromatogramm bestimmt. — [h] Solvens der Reaktion DME/H<sub>2</sub>O (6/1).

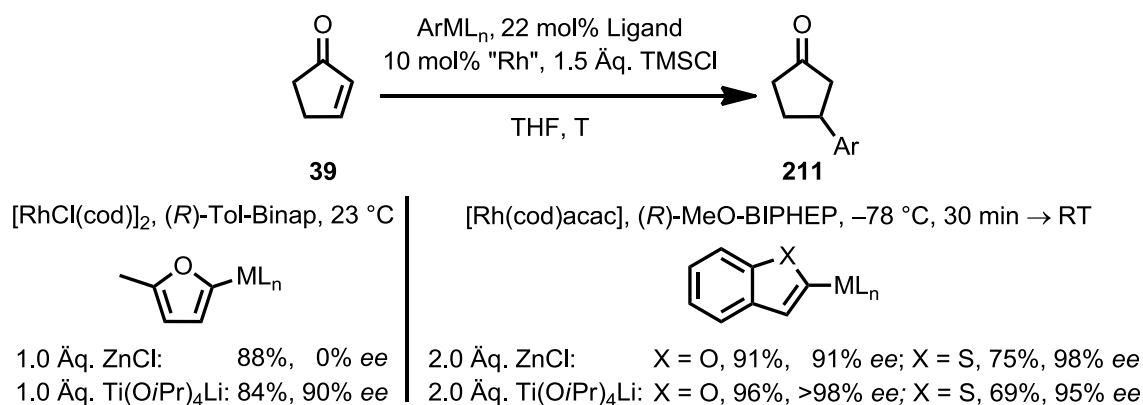
Der Effekt einer Base auf die Rhodium-katalysierte 1,4-Addition von Phenylboronsäure wurde von Miyaura und Mitarbeitern untersucht und gezeigt, dass die Verwendung einer anorganischen Base die Ausbeute stark erhöhte.<sup>[64]</sup> Dieser Effekt ist sowohl auf die Quaternisierung der Phenylboronsäure, wodurch die Transmetallierung erleichtert wird, als auch auf die Bildung der reaktiveren Rhodium-Hydroxyspezies bei der Verwendung von [RhCl(cod)]<sub>2</sub> zurückzuführen. Die Verwendung von Natriumhydrogencarbonat als Base lieferte nach 117 Stunden bei einem Umsatz von 54% eine Ausbeute von ca. 10% des 1,4-Additionsprodukts **64a** (Eintrag 4). Das entsprechende Keton **11**, welches durch die Hydrolyse des Enamids **64a** entstand, wurde in 29% Ausbeute erhalten. Ein Wechsel von Natriumhydrogencarbonat zu Kaliumhydroxid lieferte nach 2.5 Stunden bereits einen Umsatz von 50%, allerdings konnte kein Produkt **65** per Gaschromatographie detektiert werden (Eintrag 5).

Die Verwendung von Boronsäuren hat bei Enonen den Vorteil, dass die nach der 1,4-Addition erhaltene Oxa- $\pi$ -Allylrhodiumkomplexe **37** im wässrigen Milieu direkt zum gewünschten Keton hydrolysieren. Im Fall der hydrolyseempfindlichen Enamide **64a**, welche nach der 1,4-Addition erhalten werden, oder auch im Hinblick auf die mögliche Umsetzung des erhaltenen Zink-Aza-Enolats mit Elektrophilen sind nicht-wässrige Bedingungen von Vorteil. Titanorganyle als Arylierungsreagenz führen in der 1,4-Addition an Enone **209** in nicht-protischen Lösungsmitteln zu Titanenolaten, welche dann mit Elektrophilen umgesetzt werden können. Die Silylierung von Titanenolaten zeigten Hayashi und Mitarbeiter, wodurch die Silylenolether **210** in guten bis sehr guten Ausbeuten erhalten wurden (Schema 66).<sup>[52a]</sup>



**Schema 66:** Synthese von Silylenolethern **210** nach der Rhodium-katalysierten 1,4-Addition.<sup>[52a]</sup>

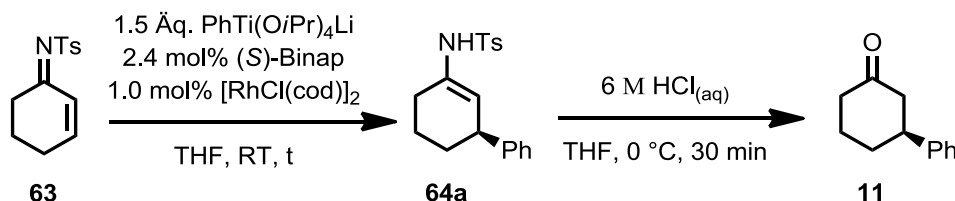
Besonders interessant ist die Verwendung von Titanaten in der 1,4-Addition von Heteroaromaten, da unter den klassischen Bedingungen mit den entsprechenden Boronsäuren als häufigste Nebenreaktion, die Protodeborierung stattfindet.<sup>[50b]</sup> Die 1,4-Addition von Heteroaryltitanaten und -zinkreagenzien zeigten Martin und Mitarbeiter, wodurch die 1,4-Additionsprodukte **211** in guten bis sehr guten Ausbeuten erhalten wurden.<sup>[91b]</sup> Die Addition von 2-Furylzinkchlorid zeigte eine sehr hohe Hintergrundreaktivität, sodass das racemische Produkt **211** erhalten wurde, wohingegen die Ausbeute und der Enantiomerenüberschuss mit dem entsprechendem Titanat sehr gut war (84%, 90% ee, Schema 67). Weiterhin zeigten Martin und seine Mitarbeiter, dass die Heterozinkchloride in anderen Fällen bessere Ergebnisse liefern als die Titanate.



**Schema 67:** Rhodium-katalysierte 1,4-Addition von Heteroarylzinkchloriden und -titanaten.<sup>[91b]</sup>

Damit die Ergebnisse der Rhodium-katalysierten 1,4-Addition des Titanats PhTi(OiPr)<sub>4</sub>Li gut mit den Ergebnissen der Bor- und den Zinkorganylen verglichen werden können, sollte auch hier die Addition an das Imin **63** untersucht werden. Zunächst wurde das Lithiumtitanat PhTi(OiPr)<sub>4</sub>Li synthetisiert; Brombenzol wurde mit *n*-Butyllithium bzw. *t*-Butyllithium in Phenyllithium überführt, welches dann mit Titanatetraisopropoxid weiter umgesetzt wurde.

**Tabelle 23:** Umsetzungen des Imins **63** mit dem Titanat PhTi(OiPr)<sub>4</sub>Li.



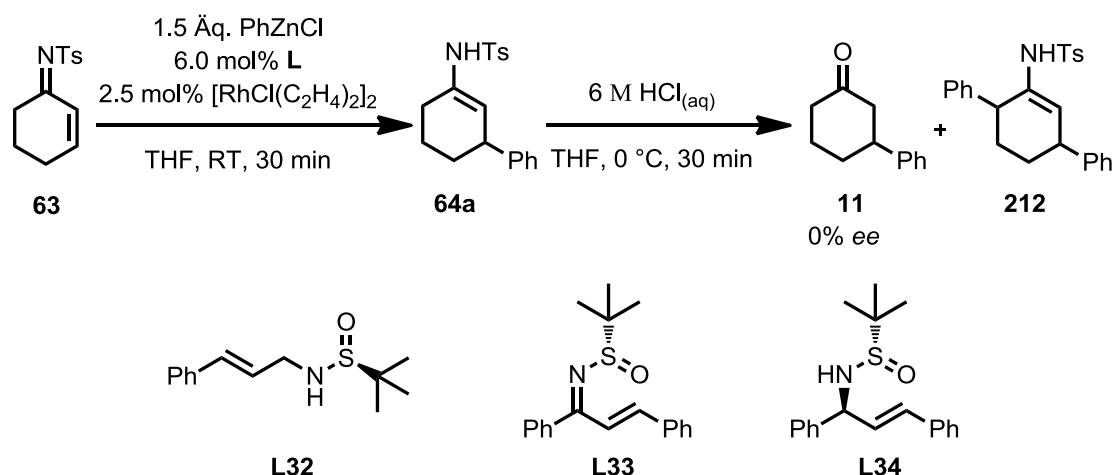
Eintrag	PhTi(OiPr) <sub>4</sub> Li <sup>[a]</sup>	t [h]	Umsatz <sup>[b]</sup> <b>63</b> [%]	Ausbeute/ee <b>11</b> [%]
1	<b>A</b>	0.5	100	-/-
2 <sup>[c]</sup>	<b>A</b>	20	20	15/98
3	<b>B</b>	0.5	82	4/n.b.
4 <sup>[c]</sup>	<b>B</b>	19	78	29/65

[a] **A**: PhTi(OiPr)<sub>4</sub>Li hergestellt mit *n*BuLi; **B**: PhTi(OiPr)<sub>4</sub>Li hergestellt mit *t*BuLi. — [b] Bestimmt per GC nach der Hydrolyse zu **9**. [c] 2.0 Äq. TMSCl wurden zur Reaktion hinzugefügt.

Im Fall der Synthese des Titanats mit *n*-Butyllithium entsteht Brombutan und dies führte in der 1,4-Addition ausschließlich zur Bildung von *n*-Butylbenzol und zu unbekannten Zeretzungsprodukten des Imins **63**, sodass kein Enamid **64a** erhalten wurde (Tabelle 23, Eintrag 1). Hayashi und Mitarbeiter beschrieben 2004, dass für die 1,4-Addition von Titanaten Trimethylsilylchlorid unabdingbar sei, da die Enone sonst nicht umgesetzt werden.<sup>[52b]</sup> Der Grund hierfür ist, dass die 1,4-Addition von Titanaten nach einem anderen Reaktions-

mechanismus verläuft als üblicherweise. Durch die Zugabe von Trimethylsilylchlorid entsteht aus der Oxa- $\pi$ -Allylrhodiumspezies **37** der {RhCl[(*S*)-Binap]}<sub>2</sub>-Katalysator und der entsprechende Silylenolether. Wie Hayashi et al. mittels <sup>31</sup>P-NMR-Spektroskopie zeigen konnten, findet eine direkte Transmetallierung von **37** zu dem [Rh]-Ph-Komplex **36** nicht statt. Die Wiederholung der 1,4-Addition an das Imin **63** mit Trimethylsilylchlorid führte nach 20 Stunden zu 20% Umsatz, wobei nach der Hydrolyse 15% des Ketons **11** mit 98% Enantiomerenüberschuss erhalten werden konnte (Eintrag 2). Der große Vorteil der Herstellung von Titanaten mit *t*-Butyllithium ist, dass kein Alkylbromid in der Lösung vorhanden ist, welches zu dem ungewünschten Alkylaromaten führen kann. Die erneute Durchführung der 1,4-Addition mit diesem Titanat führte bei hohem Umsatz (>78%) mit und ohne Trimethylsilylchlorid zu einer geringen Ausbeute (4% bzw. 29%, Einträge 3 und 4). Die Ergebnisse zur Umsetzung des Imins **63** mit dem Titanat PhTi(O*i*Pr)<sub>4</sub>Li zeigen, dass dieses Metallorganyl nicht zur 1,4-Addition an Imine geeignet ist.

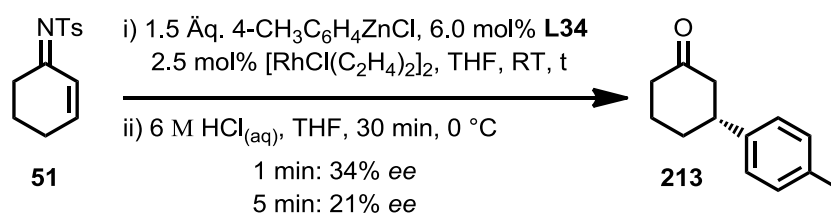
Der Einfluss von Sulfoxid-Olefin-Hybrid-Liganden in der Rhodium-katalysierten 1,4-Addition von Zink- und Bororganen an das Imin **63** wurde im Rahmen der vorliegenden Dissertation von I. Schmartz in ihrer Bachelorarbeit untersucht.<sup>[203]</sup> Als Liganden wurden **L32-L34** gewählt, da diese Liganden in ein bis zwei Stufen hergestellt werden können und in 1,4-Additionen von Arylboronsäuren an die Enone gute bis sehr gute Ergebnisse liefern.<sup>[85d, 86a, 204]</sup> Die Untersuchungen zur 1,4-Addition mit den Liganden **L32-L34** an das *N*-Tosylimin **63** wurden zur besseren Vergleichbarkeit mit den Ergebnissen der Verwendung von Binap mit Phenylzinkchlorid durchgeführt. In allen Umsetzungen wurde bei Raumtemperatur innerhalb von 30 Minuten vollständiger Umsatz erhalten, wobei nach der Hydrolyse des Enamids **64a** das Keton **11** in 32-37% Ausbeute, jedoch racemisch, erhalten wurde (Tabelle 24, Einträge 1-3). Interessanterweise entstand in allen Umsetzungen das  $\alpha'$ -arylierte Enamid **212** in 9-12% Ausbeute.

**Tabelle 24:** Untersuchungen von Sulfoxid-Hybrid-Liganden in der Rhodium-katalysierten 1,4-Addition.<sup>[203]</sup>

Eintrag	Ligand	Ausbeute <sup>[a]</sup> <b>11</b> [%]	Ausbeute <sup>[b]</sup> <b>212</b> [%]
1	<b>L32</b>	37	12
2	<b>L33</b>	35	9
3	<b>L34</b>	32	12

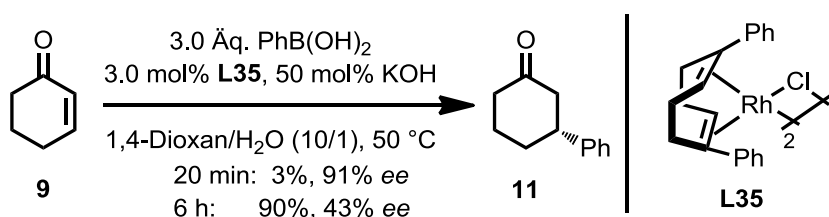
[a] Bestimmt per GC. — [b] Isolierte Ausbeute.

Für die racemische Bildung des 1,4-Additionsproduktes **64a** sind mehrere Ursachen denkbar; zum einen könnten die Liganden **L32-L34** zu einem Rhodiumkomplex führen, der die Halbräume für das Imin **63** nicht gut differenziert oder es kommt durch Wechselwirkungen zwischen Imin **63** und dem Ligand zu einer Geometrieänderung des Katalysatorsystems. Eine hohe Hintergrundreaktivität, wie sie aus der Furyladdition mit Zinkorganen bekannt ist,<sup>[50b]</sup> sollte hier nicht der Grund sein, da im Rahmen der eigenen Masterarbeit gezeigt werden konnte, dass das Imin **63** ohne Rhodiumkatalysator mit Phenylzinkchlorid zu keiner Produktbildung führte.<sup>[140]</sup> Um zu überprüfen, ob die Enantioselectivität während der Reaktion sinkt, wurden nach einer Minute und nach fünf Minuten Proben entnommen, mit Salzsäure zu dem Keton **213** hydrolysiert und anschließend der Enantiomerenüberschuss per Gaschromatographie bestimmt (Schema 68).

**Schema 68:** Kontrolle des Enantiomerenüberschusses von **213** während der 1,4-Addition.



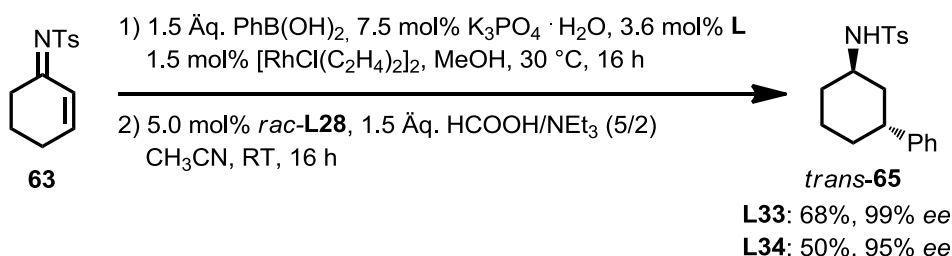
Tatsächlich lag der Enantiomerenüberschuss nach einer Minute bei 34% und sank nach fünf Minuten auf 21% (Schema 68). Ähnliche Beobachtungen der Verringerung des Enantiomerenüberschusses machten auch Hayashi und Mitarbeiter bei der Umsetzung von Cyclohex-2-enon (**9**) mit Phenylboronsäure, katalysiert durch den Rhodiumkatalysator **L35**. Nach 20 Minuten wurde bei 3% Ausbeute das Keton **11** mit 91% Enantiomerenüberschuss erhalten und nach sechs Stunden sank der Enantiomerenüberschuss bei 90% Ausbeute auf 43% (Schema 69).<sup>[205]</sup>



**Schema 69:** Untersuchungen von Hayashi et al. zur Enantioselektivität mit dem Rhodiumkatalysator **L35**.<sup>[205]</sup>

Hayashi und Mitarbeiter vermuten als Ursache für den sinkenden Enantiomerenüberschuss eine Racemisierung des Rhodiumkatalysators unter den Reaktionsbedingungen. Diese Racemisierung könnte durch Dissoziation des Liganden vom Rhodium und Rekoordination an die andere enantiofaciale Seite Grund für die Verringerung des Enantiomerenüberschusses sein. Die 1,4-Addition von Phenylzinkchlorid mit dem Rhodiumkatalysator **L35** führte hingegen zu einem moderaten Enantiomerenüberschuss (81%).<sup>[205]</sup>

I. Schmartz machte die Beobachtung, dass durch den Wechsel zu Phenylboronsäuren nach der Noyori-Transferhydrierung das Amid *trans*-**65** in moderaten bis guten Ausbeuten und mit sehr guten Enantiomerenüberschüssen erhalten wurde (Schema 70).<sup>[203]</sup>

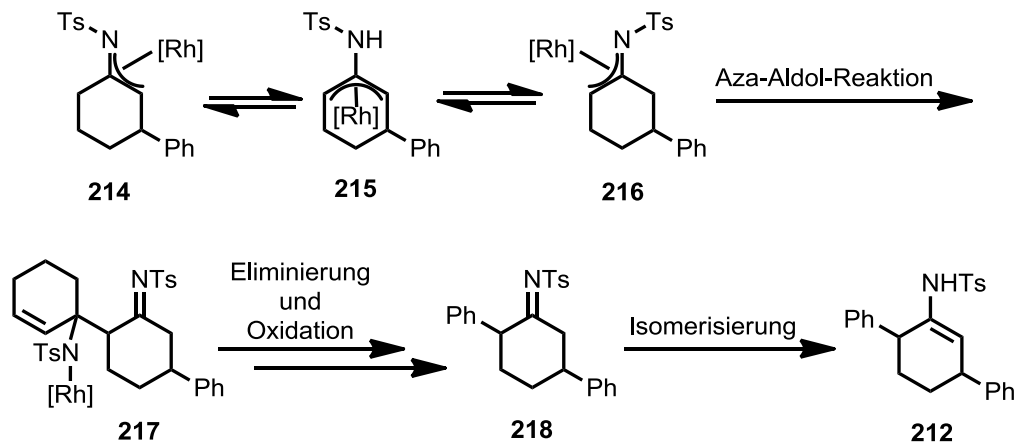


**Schema 70:** Untersuchungen zur 1,4-Addition mit **L33** und **L34** unter Verwendung von Phenylboronsäure.

Diese Ergebnisse lassen den Schluss zu, dass die Verringerung des Enantiomerenüberschusses während der Reaktion auf das Phenylzinkchlorid zurückzuführen ist. Nach der 1,4-Addition könnte das entstandene Zinkchlorid als Lewis-Säure an den Sauerstoff der Sulfinylgruppe im Liganden koordinieren, wodurch eine Geometrieänderung des

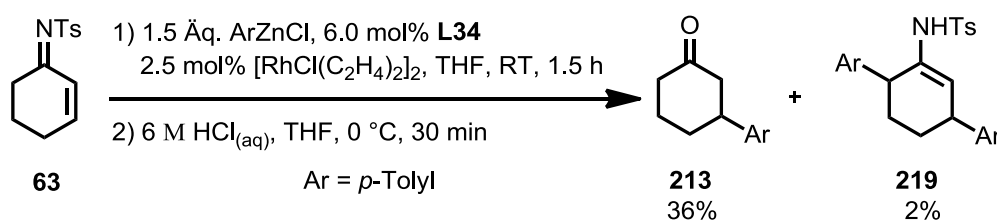
Katalysatorsystems entstehen könnte. Dies wiederum würde wahrscheinlich dazu führen, dass eine gute Differenzierung der Halbräume nicht mehr möglich ist und der Enantiomerenüberschuss während der Reaktion sinkt.

I. Schmartz hatte mit allen drei Liganden **L32-34** in den Rhodium-katalysierten 1,4-Additionen mit Phenylzinkchlorid das Produkt **212** erhalten (Tabelle 24). Um Informationen über dessen Bildung zu erhalten, wurden weitere Untersuchungen durchgeführt. I. Schmartz untersucht bereits im Rahmen ihrer Bachelorarbeit, ob der Arylrest des  $\alpha'$ -arylierten Produkts **212** aus dem Substrat selbst stammt. Möglich wäre dies über eine Aza-Aldol-Reaktion, welche nach der Rhodium-katalysierten 1,4-Addition stattfindet, wodurch **217** entstehen würde. Nach einer anschließenden Eliminierung und Oxidation zu **218** könnte eine Isomerisierung erfolgen, wodurch das Produkt **212** entstehen würde (Schema 71). Um dies zu untersuchen, wurde von I. Schmartz das 5,5-dimethylsubstituierte Imin **104**, welches aufgrund der Methylgruppen nicht aromatisieren kann, unter den Reaktionsbedingungen eingesetzt, wobei allerdings keine Bildung des  $\alpha'$ -arylierten Produkts beobachtet wurde.<sup>[203]</sup>



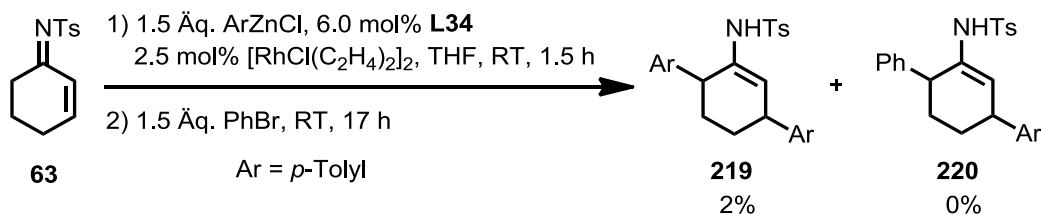
**Schema 71:** Ein möglicher Reaktionsmechanismus zum  $\alpha'$ -arylierten Produkt **212**.

Da es hierbei auch aus sterischen Gründen nicht zur Bildung des Produkts analog zu **212** gekommen sein könnte, stellte dies keinen absoluten Beweis dar. Im Rahmen der eigenen Arbeit wurde *p*-Tolylzinkchlorid hergestellt und dieses unter identischen Bedingungen eingesetzt, wodurch geklärt werden sollte, ob der Aromat in  $\alpha'$ -Position aus dem Zinkorganyl stammt.



**Schema 72:** Untersuchungen zur Darstellung von **219**.

Mit *p*-Tolylzinkchlorid wurde unter ansonsten identischen Reaktionsbedingungen das  $\alpha'$ -arylierte Enamid **219** in 2% Ausbeute erhalten, weshalb davon auszugehen ist, dass die Arylgruppe in  $\alpha'$ -Position aus dem Zinkorganyl stammt (Schema 72). Um auszuschließen, dass überschüssiges Arylbromid aus der Herstellung des Zinkorganyls verantwortlich für die Produkte **212** und **219** ist, wurde der Versuch wiederholt und nach 1.5 Stunden 1.5 Äquivalente Phenylbromid hinzugegeben (Schema 73). Das Produkt **219** wurde in 2% Ausbeute erhalten, eine CH-Arylierung mit Phenylbromid konnte nicht beobachtet werden und dies ist ein weiteres Indiz dafür, dass der Aromat in  $\alpha'$ -Position unmittelbar aus dem Zinkorganyl kommt.

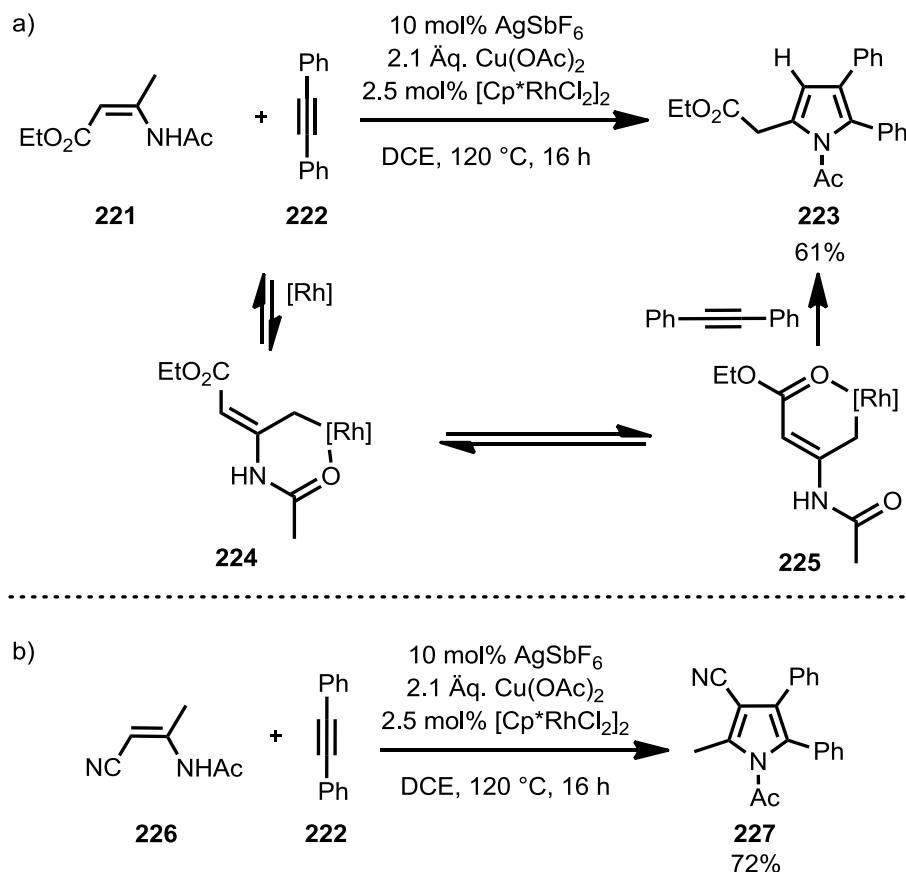


**Schema 73:** Weitere Untersuchungen zur Aufklärung des Mechanismus.

Eine direkte Funktionalisierung von C<sub>sp</sub><sup>2</sup>-H-Bindungen, katalysiert durch Übergangsmetalle wie Ruthenium, Palladium und Rhodium, hat in den letzten Jahren an enormer Bedeutung gewonnen.<sup>[206]</sup> Eine ausreichende Reaktivität für die Spaltung der starken CH-Bindung und die Steuerung der Regioselektivität sind die größten Herausforderungen. Durch dirigierende Gruppen, wie z.B. Amide, Imine, Carbonsäuren, Ester oder Ketone, kann die Regioselektivität jedoch gesteuert werden. Die CH-Aktivierung durch das Übergangsmetall Rhodium ist nicht nur für Rhodium(III)katalysatoren bekannt, sondern ebenfalls für Rhodium(I)katalysatoren.

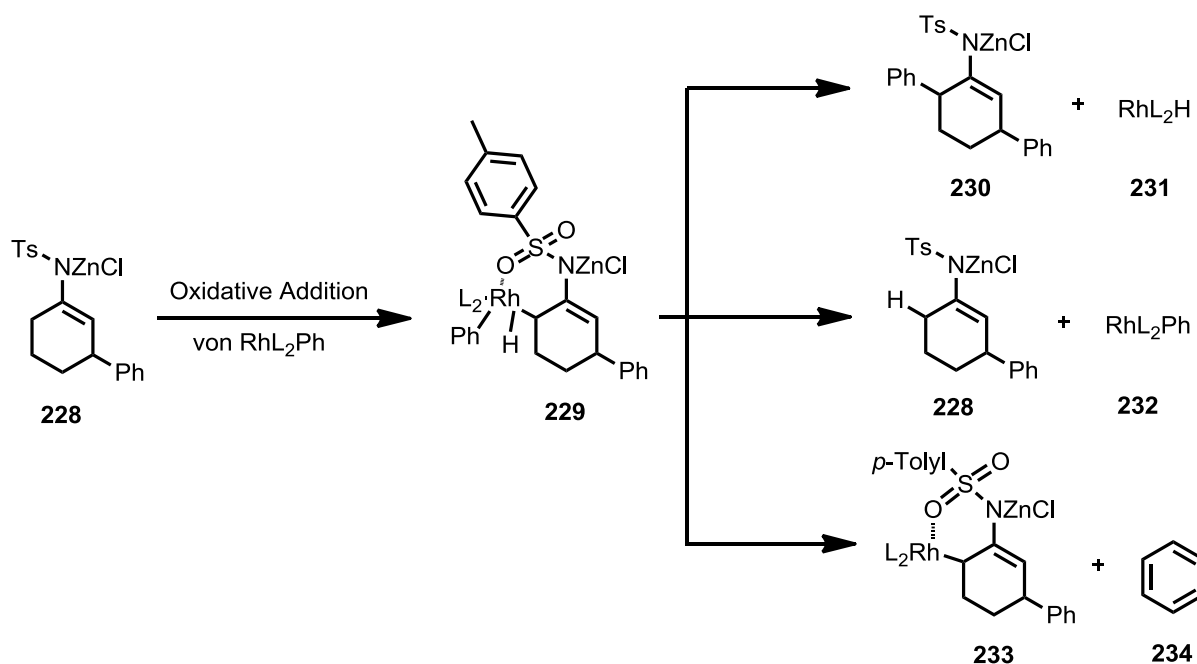
Glorius und Mitarbeiter zeigten 2012 eines der wenigen Beispiele für eine C<sub>sp</sub><sup>3</sup>-H-Aktivierung zur Synthese von Pyrrolen durch Rhodium.<sup>[207]</sup> Das Produkt **223** wurde als einziges Regioisomer erhalten, weshalb vermutet wurde, dass sowohl der Rhodacyclus **224** als auch die Koordination des Rhodiums an den Ester eine wichtige Rolle spielen muss (Schema 74).

Bestätigt wurde diese Vermutung durch den Austausch des Esters gegen Cyanid, wobei ausschließlich die  $C_{sp^2}$ -H-Bindung aktiviert wurde und das andere Regioisomer **227** wurde erhalten.



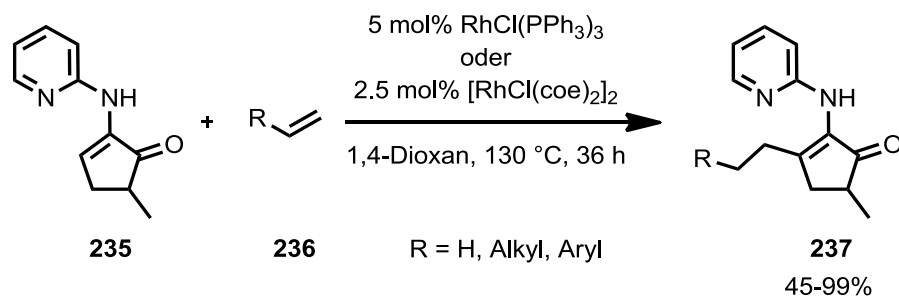
**Schema 74:** Allylische  $C_{sp^3}$ -H-Aktivierung des Enamids **221**, sowie  $C_{sp^2}$ -H-Aktivierung des Enamids **226**.<sup>[207]</sup>

Für die Bildung der Produkte **212** und **219** wird hier folgender Mechanismus postuliert, der zudem die möglichen Nebenreaktionen zeigt. Durch eine oxidativen Addition des  $[\text{Rh}]$ -Ph-Komplexes **36** in die  $sp^3$ -CH-Bindung des Enamids **228** entsteht **199**, bei dem der Rhodiumkatalysator zusätzlich an die Sulfonylgruppe koordinieren könnte. Anschließend könnte durch reduktive Eliminierung das Produkt **230** entstehen. Allerdings könnte ebenfalls eine Hydridübertragung auf das Enamid oder auf den Aromaten erfolgen, wodurch **228** bzw. **233** und Benzol entstehen würden (Schema 75).



**Schema 75:** Möglicher Mechanismus zur Bildung des Produkts **212** sowie die Abbruchreaktionen von **229**.

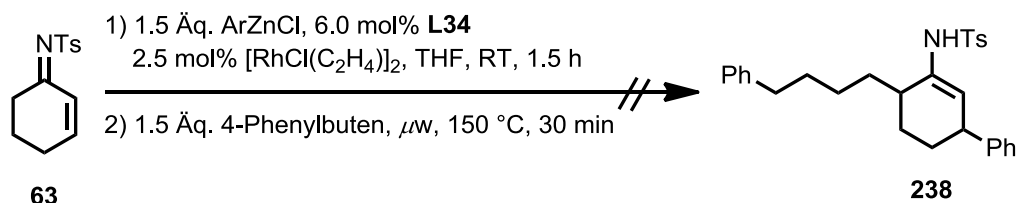
Dong et al. zeigten 2012 die C-Alkylierung von Enamiden mit Olefinen in Gegenwart eines Rhodiumkatalysators. Es wurde gezeigt, dass sowohl das isolierte Enamin **235** eingesetzt werden kann, als auch eine Eintopfreaktion ausgehend von 1,2-Diketon möglich ist, um die C-alkylierten Enamine **237** in guten bis sehr guten Ausbeuten zu erhalten (Schema 76).



**Schema 76:** Alkylierung des Enamins **235** mit verschiedenen Olefinen.<sup>[208]</sup>

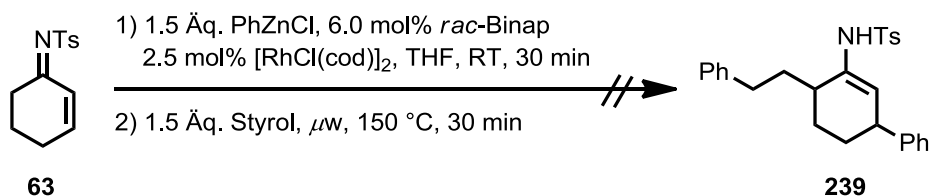
Um die Funktionalisierung in 6-Position auf Grundlage dieser Referenz weiter zu untersuchen, wurde die Reaktion in Gegenwart eines Olefins durchgeführt. Hierbei wurde erhofft, dass nach der oxidativen Addition des Rhodium(I)katalysators in die  $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$ -Bindung des Enamids und der Koordination des Olefins an den Katalysator eine Übertragung des Hydrids auf das Olefin stattfindet (migratory insertion), wodurch nach der reduktiven Eliminierung das in 6-Position alkylierte Produkt erhalten wird. Die Umsetzung mit 4-Phenylbuten als Olefin zeigte keine Bildung von **238**. Es konnte ausschließlich das Enamid

**64a**, sowie isomerisierte Formen des Olefins erhalten werden (Schema 77). Diese Isomerisierung des 4-Phenylbutens gibt einen weiteren Hinweis auf eine Rhodium-Hydrid-Spezies wie **231**.



**Schema 77:** Untersuchungen zur C-Alkylierung mit 4-Phenylbuten.

Um eine Isomerisierung des Olefins zu verhindern, wurde Styrol als Alken verwendet. Rhodium-katalysierte CH-Aktivierungen werden in der Literatur häufig mit Phosphin-Liganden beschrieben,<sup>[206a]</sup> weswegen für die in Schema 78 beschriebene Umsetzung Binap als Ligand gewählt wurde. Unter den angegebenen Reaktionsbedingungen kam es allerdings zu keinem Umsatz des 1,4-Additionsprodukts.



**Schema 78:** Umsetzungen mit Styrol führten nicht zum gewünschten Produkt **239**.

Für weitere Versuche wäre die Verwendung eines Enamids sinnvoll, welches nicht hydrolyseempfindlich ist und somit isoliert werden könnte; möglich wäre z.B. das Boc-Enamid **323**. Durch die Möglichkeit seiner Isolierung könnten sowohl verschiedene Rhodiumkatalysatoren als auch Lösungsmittel untersucht werden.

Die Untersuchungen zu anderen Arylnukleophilen in der Rhodium-katalysierte 1,4-Addition an das Imin **63** zeigten, dass weder die Verwendung von Phenylboronsäure noch die des Titanats  $\text{PhTi}(\text{OiPr})_4\text{Li}$  an die sehr guten Ergebnisse, die mit Phenylzinkchlorid erzielt werden können, heranreichen. Die 1,4-Addition mit der Phenylboronsäure führte anteilig zur Nebenreaktion, der Hydrolyse des Enamids **64a** zum Keton **11**, sodass bei 50 °C nach der Noyori-Transferhydrierung das Amid *trans*-**65** in lediglich 38% Ausbeute und mit 98% Enantiomerenüberschuss erhalten wurde. Weiterhin wurde das Imin **63** trotz der im Vergleich

zu den Zinkorganylen deutlich längeren Reaktionszeiten (7 Stunden vs. 30 Minuten) nicht vollständig umgesetzt. Die Zugabe einer Base führte ebenfalls zu keiner Steigerung der Ausbeute. Die Umsetzungen mit dem Titanat waren nicht zielführend, da lediglich das Keton **11** nach der Hydrolyse des Enamids **64a** in 29% Ausbeute erhalten wurde. I. Schmartz zeigte im Rahmen ihrer Bachelorarbeit, dass die Sulfoxid-Hybrid-Liganden nicht geeignet für die Addition mit Phenylzinkchlorid sind, da hier nur das racemische Produkt erhalten wird. In dieser Dissertation wurde gezeigt, dass der Enantiomerenüberschuss während dieser Reaktion absinkt. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass die Arylgruppe in  $\alpha'$ -Position des Produkts **212** vermutlich aus dem Zinkorganyl stammt und es sich somit möglicherweise um eine  $C_{sp^3}$ -H-Aktivierung handelt. Die Versuche zur Alkylierung in 6-Position durch den Einsatz eines Alkens waren nicht erfolgreich.

## II.8 Weiterführende Untersuchungen zur enantioselektiven Rhodium-katalysierten 1,2-Addition von Aluminiumorganylen

Teile dieses Kapitels wurden bereits vorab publiziert: S. Hirner, A. Kolb, J. Westmeier, S. Gebhardt, S. Middel, K. Harms, P. von Zezschwitz, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3162-6165.

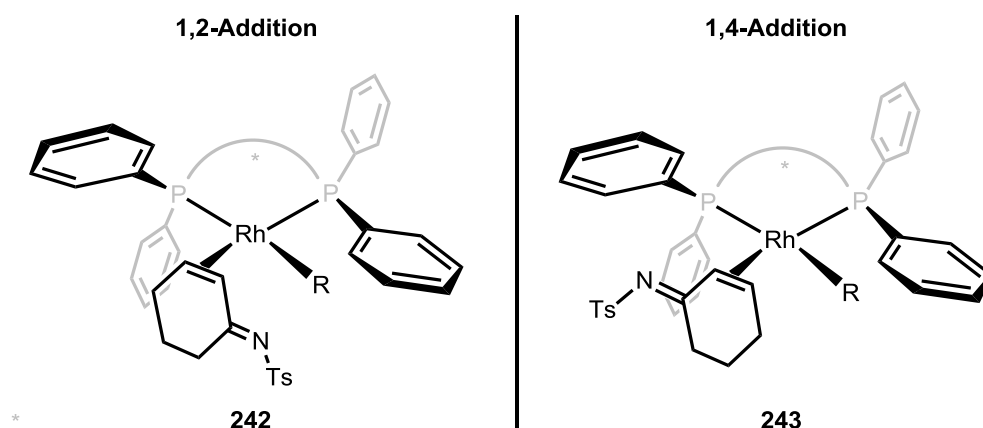
Chirale  $\alpha$ -tertiäre Amine treten in vielen biologisch aktiven Molekülen auf und sind bis heute aufgrund der wenigen vorhandenen Methoden ihrer Synthese Gegenstand der Forschung.<sup>[209]</sup> Die Rhodium-katalysierte enantioselektive 1,2-Addition von Trimethylaluminium zum Aufbau  $\alpha$ -chiraler Amine wurde von S. Hirner in der Arbeitsgruppe von Zezschwitz untersucht,<sup>[138]</sup> wobei sich eine deutliche Abhängigkeit der Regioselektivität von Solvens und Reaktionstemperatur zeigte. In Tetrahydrofuran wurde bei Raumtemperatur ein 1:1-Verhältnis von 1,2- zu 1,4-Addition beobachtet, wohingegen das Verhältnis in Diethylether bei 4:1 lag. Durch eine Verringerung der Temperatur auf 0 °C und die Verwendung von Trimethylaluminium (neat) wurde das Verhältnis von 1,2- und 1,4-Additionsprodukt von 6:1 auf 8:1 deutlich verbessert (Tabelle 25).<sup>[138]</sup>

**Tabelle 25:** Solvensabhängigkeit der Regioselektivität bei der Addition an das Imin **63**.<sup>[138]</sup>

Eintrag	Solvens	T	t [h]	1,2 vs.1,4-Addition <sup>[b]</sup>
1 <sup>[a]</sup>	THF	RT	20	1:1
2 <sup>[a]</sup>	Et <sub>2</sub> O	RT	1.5	4:1
3 <sup>[a]</sup>	Et <sub>2</sub> O	0 °C	20	6:1
4	Et <sub>2</sub> O	0 °C	20	8:1

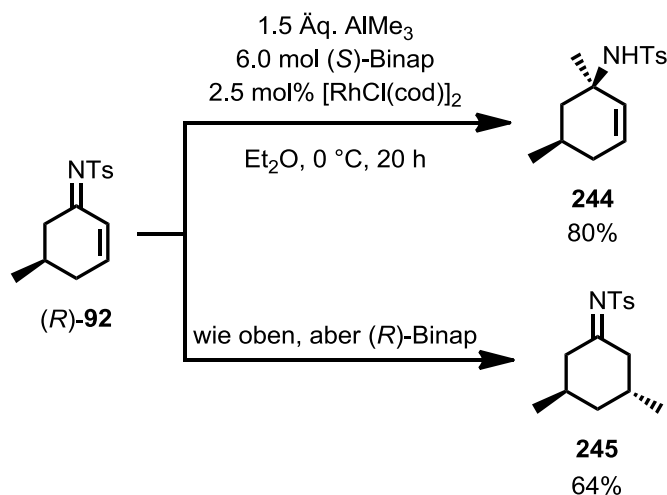
[a] AlMe<sub>3</sub> in *n*-Hexan. — [b] Der Enantiomerenüberschuss des 1,4-Addukts **241** wurde nach der Hydrolyse zu dem entsprechenden Keton bestimmt.

Das 1,2-Additionsprodukt **240** sowie das 1,4-Additionsprodukt **241**, welches sowohl als Enamin **241** als auch in seiner tautomeren Form, dem Imin, vorlag, wurden mit sehr hohem Enantiomerenüberschuss erhalten. Der hohe Enantiomerenüberschuss beider Produkte **210** und **241** legte die Vermutung nahe, dass beide Reaktionen über eine asymmetrische Katalyse verlaufen. Die Seitenselektivität des 1,2- und 1,4-Additionsprodukts ist jedoch unterschiedlich, unerheblich davon ob Methyl- oder Phenylgruppen übertragen werden. In dem 1,4-Additionsprodukt **241** entspricht die Seitenselektivität jener der Hayashi-Miyaura-Reaktion, was einen ähnlichen Mechanismus vermuten lässt. In der 1,2-Addition hingegen ist die Seitenselektivität invers; dies führte zu der Annahme, dass die Imine in der 1,2-Addition an den Rhodiumkatalysator wie in Abbildung 12 koordinieren.<sup>[138]</sup>

**Abbildung 12:** Unterschiedliche Seitenselektivität in der 1,2- und der 1,4-Addition mit (*R*)-Binap.<sup>[138]</sup>



Der Substituenteneinfluss auf Reaktivität und Regioselektivität wurde von S. Hirner anhand verschieden substituierter *N*-Tosyliminderivate untersucht. Substituenten in 2- und 3-Position führten, wie bei der 1,2-Addition an Cycloalkenone, zu einer Inhibierung, wodurch sich das 1,2-Additionsprodukt nicht bildete.<sup>[138, 210]</sup> Eine Verringerung der Reaktivität durch geminale Methylgruppen in 4-Position konnten durch eine Temperaturerhöhung überwunden werden. Das *N*-Tosylimin **94**, welches geminale Methylgruppen in 6-Position besitzt, zeigte keine Verringerung der Reaktivität in der 1,2-Addition und das vom 5,5-Dimethylcyclohex-2-enon abgeleiteten *N*-Tosylimin **104** zeigte keine Reaktivität. Die Umsetzung des racemischen 5-monosubstituierten Imins **92** mit (*R*)-Binap hingegen zeigte, dass ausschließlich das (*S*)-Enantiomer **92** in einer 1,2-Addition reagierte und so 42% des (1*S*,5*S*)-Imins *ent*-**244** erhalten werden konnte. Das (*R*)-Enantiomer **92** wurde in einer 1,4-Addition umgesetzt (32% NMR-Ausbeute), konnte aber aufgrund des Auftretens einer Hydrolyse nicht isoliert werden. Infolge dieses Ergebnisses konnte S. Hirner eine regiodivergente Reaktion am enantiomerenreinem (*R*)-**92** durchführen, wodurch mit (*S*)-Binap das 1,2-Additionsprodukt **244** in 80% Ausbeute und mit (*R*)-Binap das 1,4-Additionsprodukt **245** in 64% (GC-Ausbeute) erhalten wurde (Schema 79).

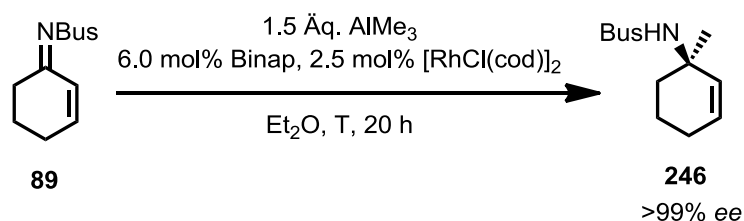


Schema 79: Regiodivergente Reaktion am Imin (*R*)-**92**.<sup>[138]</sup>

Im Rahmen der eigenen Dissertation sollte die Reaktivität des *N*-Busylimins **89** in der 1,2-Addition untersucht werden. Das *N*-Busylimin **89** zeigte im Vergleich zum *N*-Tosylimin **63** eine deutlich geringere Reaktivität, sodass nach 20 Stunden bei 0 °C kein vollständiger Umsatz beobachtet wurde; das 1,2-Additionsprodukt wurde in lediglich 19% Ausbeute und >99% Enantiomerenüberschuss erhalten (Tabelle 26, Eintrag 1). Das 1,4-Additionsprodukt wurde hingegen nicht beobachtet. Um die Reaktivität zu erhöhen, wurde die Reaktion erneut

bei Raumtemperatur durchgeführt. Bei weiterhin unvollständigem Umsatz (~86%) wurde das Produkt **246** in 32% Ausbeute und >99% Enantiomerenüberschuss erhalten (Eintrag 2). Durch die Erhöhung der Beladung auf 5.0 mol% des dimeren Präkatalysators konnte die Ausbeute nicht signifikant erhöht werden (Eintrag 3). In diesem einmalig durchgeführten Versuch wurde der Enantiomerenüberschuss von **246** auf lediglich 72% bestimmt; der Grund hierfür könnte ein unvollständiger Ligandenaustausch von 1,5-Cyclooctadien gegen Binap vor der Zugabe des Trimethylaluminiums sein.

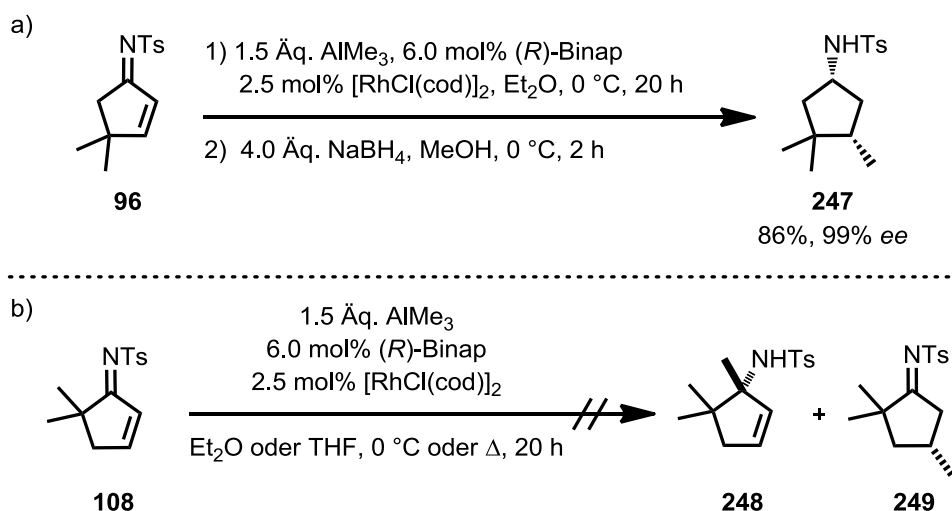
**Tabelle 26:** Untersuchungen zur 1,2-Addition an das *N*-Busylimin **89**.



Eintrag	Binap	T [°C]	Umsatz <sup>[a]</sup> [%]	Ausbeute <b>246</b> [%]
1	( <i>S</i> )	0	~62	19
2 <sup>[b]</sup>	( <i>R</i> )	RT	~86	32
3 <sup>[b,c]</sup>	( <i>R</i> )	RT	~82	34 <sup>[d]</sup>

[a] Bestimmt aus dem <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Rohprodukts mit Diphenylmethan als internem Standard. — [b] *ent*-**246** wurde erhalten. — [c] Die Reaktion wurde mit 5.0 mol% {RhCl[(*R*)-Binap]}<sub>2</sub> durchgeführt. — [d] Aus dem <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum nach Säulenchromatographie an Silica bestimmt; >72% ee.

Nach Arbeiten von S. Hirner reagiert das vom 4,4-Dimethylcyclopent-2-enon abgeleitete *N*-Tosylimin **96** ausschließlich in einer 1,4-Addition und nach einer Reduktion mit NaBH<sub>4</sub> wurden 86% des Amids **247** erhalten (Schema 80a). J. Westmeier konnte in seinen Arbeiten zeigen, dass das 5,5-dimethylsubstituierte Imin **108** in Diethylether bei 0 °C keinen Umsatz lieferte. Umsetzungen unter Rückfluss führten weder in Diethylether noch in Tetrahydrofuran zur Bildung von 1,2- oder 1,4-Additionsprodukt (Schema 80b).<sup>[137a, 138]</sup>



**Schema 80:** Untersuchungen zur 1,2-Addition an **96** und **108** von S. Hirner und J. Westmeier.<sup>[137a, 138]</sup>

Innerhalb der vorliegenden Dissertation wurde die 1,2-Addition an das Imin **107** in Tetrahydrofuran und in 1,2-Dimethoxyethan untersucht, da sich **107** nicht in Diethylether löst. Bei beiden Reaktionen kam es innerhalb von 20 Stunden zu keinem Umsatz (Tabelle 27, Eintrag 1 und 2).

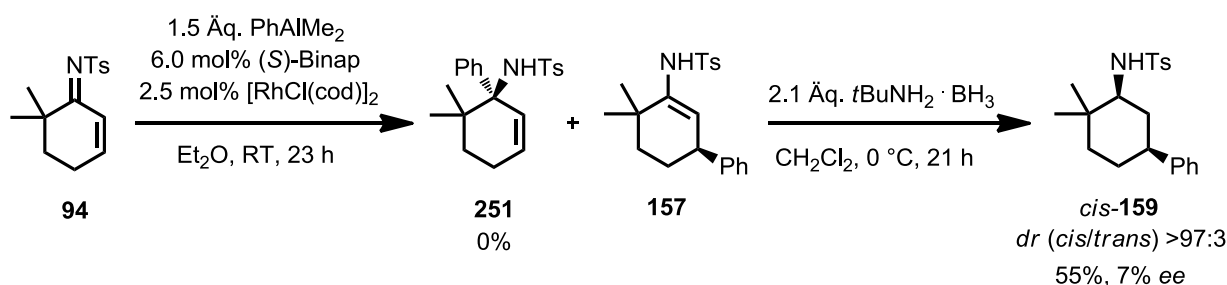
**Tabelle 27:** Untersuchungen zur 1,2-Addition am Imin **107**.

1.5 Äq. AlMe<sub>3</sub>  
6.0 mol% *rac*-Binap, 2.5 mol% [RhCl(cod)]<sub>2</sub>  
Solvens, T, 20 h

**107** → **250**

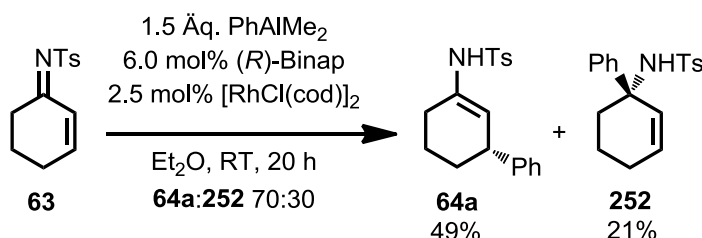
Eintrag	Solvens	T [°C]	Umsatz <b>107</b> [%]
1	THF	RT	0
2	DME	0 °C	0

Die Aryladdition mit dem gemischten Alan Dimethylphenylaluminium wurde unter den in Schema 81 gezeigten optimalen Reaktionsbedingungen für die 1,2-Addition an das Imin **94** untersucht. Das gemischte Alan wurde aus Dimethylaluminiumchlorid und Phenylmagnesiumbromid dargestellt und als Lösung in Diethylether eingesetzt, ohne die Magnesiumsalze durch Ausfällen mit 1,4-Dioxan abzutrennen.



**Schema 81:** Untersuchung zur asymmetrischen Rhodium-katalysierten 1,2-Addition an das *N*-Tosylimin **94**.

Zunächst wurde die Reaktion bei 0 °C durchgeführt, wobei lediglich 19% des Imins **94** umgesetzt wurden. Bei Raumtemperatur wurde ausschließlich das 1,4-Additionsprodukt **157** erhalten. Nach einer *cis*-selektiven Hydrierung wurden 55% des Amids *cis*-**159** mit einem Enantiomerenüberschuss von 7% erhalten. Der geringe Enantiomerenüberschuss wurde bereits bei der 1,4-Addition von Phenylzinkchlorid beobachtet (Abbildung 8). Im Vergleich zu  $\text{sp}^3$ -hybridisierten Nukleophilen nimmt die Tendenz zur 1,4-Addition bei  $\text{sp}^2$ -hybridisierten Nukleophilen zu und dies erklärt die hohe 1,4-Selektivität. Ähnliche Beobachtungen machte J. Westmeier im Rahmen seiner Dissertation; unter identischen Reaktionsbedingungen erhielt er am unsubstituierten Imin **63** ein 70:30-Verhältnis von 1,4- zu 1,2-Addition (Schema 82).<sup>[137a]</sup>



**Schema 82:** 1,2-Addition von Dimethylphenylaluminium an das *N*-Tosylimin **63**.<sup>[137a]</sup>

Es wurde gezeigt, dass das *N*-Busylimin **89** nicht nur in der 1,4-Addition, sondern auch in der 1,2-Addition deutlich unreaktiver als das *N*-Tosylimin **63** ist. Bei Raumtemperatur wurden lediglich 32% des  $\alpha$ -chiralen Amids *ent*-**246** (>99% ee) erhalten, wohingegen S. Hirner das *N*-Tosylamid **240** bei 0 °C in 74% Ausbeute (99% ee) erhielt. Das 3-methylsubstituierte Imin **107** reagierte weder in einer 1,2- noch in einer 1,4-Addition. Das 6,6-dimethylsubstituierte Imin **94** hingegen reagierte in der Übertragung der Phenylgruppe zum 1,4-Additionsprodukt **157**, sodass nach der Reduktion *cis*-**159** in 55% Ausbeute (7% ee) erhalten wurde.

### III. Darstellung von 3-Aminocyclohexancarbonsäuren

Teile dieses Kapitels wurden bereits vorab publiziert: S. Gebhardt, C. H. Müller, J. Westmeier, K. Harms, P. von Zezschwitz, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 507-514.

$\gamma$ -Aminobuttersäure (GABA) ist der wichtigste inhibitorische Neurotransmitter des menschlichen Zentralnervensystems. Um ein besseres Verständnis der GABA-Neurotransmitter-Rezeptoren zu erhalten, wurde in den letzten Jahren an konformativ eingeschränkten GABA-Mimetika geforscht: So konnte z.B. gezeigt werden, dass die Isomere der 3-Aminocyclohexansäuren **253** die Wiederaufnahme von GABA inhibieren und die Isomere der 3-Aminocyclopentansäure **254** Partialagonisten an den GABA<sub>2</sub>- $\rho_1$  und  $\rho_2$ -Rezeptoren sind (Abbildung 13). Das *trans*-Isomer **254** ist im Vergleich zu GABA nur 2.5-3 mal weniger potent, wohingegen das *cis*-Isomer **254** eine deutlich verringerte Aktivität aufweist (26- bzw. 42-fach weniger).<sup>[211]</sup> Zahlreiche weitere synthetische Analoga wurden als therapeutisches Mittel gegen Erkrankungen des Zentralnervensystems untersucht.<sup>[212]</sup> Die mikrosomale Prostaglandin E<sub>2</sub> Synthase-1 (mPGES-1) ist ein therapeutisches Target zur Behandlung von Schmerzen und Entzündungen. Als potente Inhibitoren erwiesen sich die in Abbildung 13 gezeigten Verbindungen **255** und **256** mit IC<sub>50</sub>-Werten von 15 bzw. 65 nM.<sup>[213]</sup> Beide Inhibitoren enthalten als Strukturmotiv einen [(1*S*,3*S*)-3-Aminocyclohexyl]alkohol.

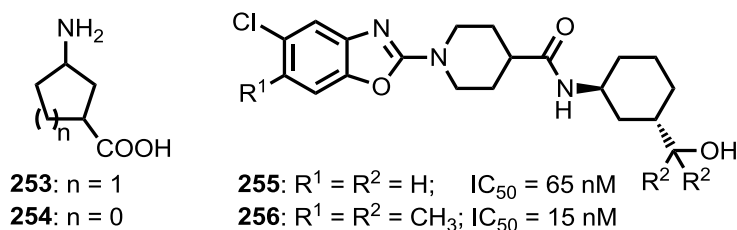
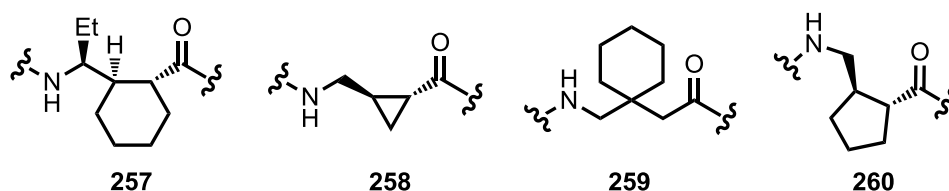


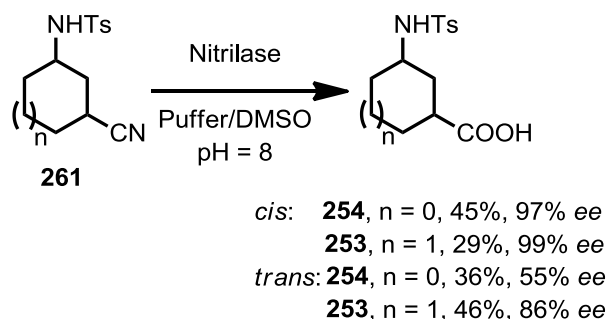
Abbildung 13: Inhibitoren **253-256**.

3-Aminocycloalkancarbonsäuren finden sich nicht nur als Strukturmotiv in den Inhibitoren **253-256** wieder (siehe Abbildung 13), sondern können ebenfalls interessante Struktur motive für synthetische Peptide darstellen.  $\gamma$ -Aminosäuren sind wichtige Bausteine für Foldamere, da die Vorzugskonformation dieser Bausteine durch Variation der Substituenten in  $\alpha$ -,  $\beta$ - und/oder  $\gamma$ -Position beeinflusst werden kann. Die Forschung mit  $\gamma$ -Aminosäuren im Rückgrat von Peptiden bedingt auch die synthetische Herausforderung, diese enantiomerenrein darzustellen. Exemplarisch seien an dieser Stelle die  $\gamma$ -Aminosäuren **257-260** gezeigt, deren Synthese sowie strukturelle Analyse in Peptiden bereits unternommen worden sind.<sup>[214]</sup>

Abbildung 14: Bereits untersuchte  $\gamma$ -Aminosäuren.<sup>[214]</sup>

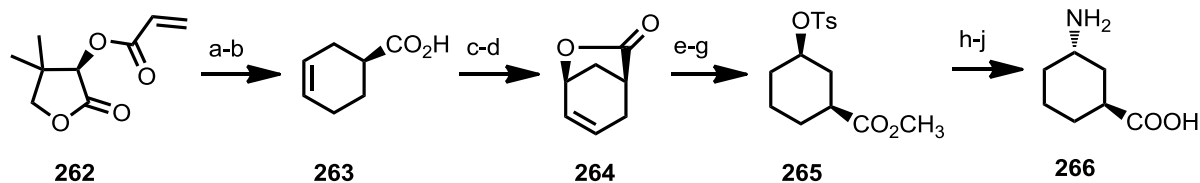
Die Aminocyclohexancarbonsäure *cis*-**253** ist ebenfalls als Strukturmotiv in modifizierten Peptiden zu finden. So wurde diese z.B. in cyclische Oligomere alternierend mit D- $\alpha$ -Aminosäuren eingebaut. Diese können sich stapeln und so über intermolekulare Wasserstoffbrückenbindungen Nanotubes ausbilden.<sup>[215]</sup> Horne und Mitarbeiter zeigten, dass der Austausch von zwei  $\alpha$ -Aminosäuren durch die cyclische  $\gamma$ -Aminosäure *cis*-**253**, im Gegensatz zu acyclischen  $\gamma$ -Aminosäuren, die Hairpinstruktur stabilisieren kann und dennoch eine große strukturelle Ähnlichkeit zum natürlichen Protein besteht.<sup>[216]</sup> Im Gegensatz zum *cis*-Diastereomer steht in der entsprechenden Aminocyclohexancarbonsäure *trans*-**253** immer einer der Substituenten in axialer Position. Daher stellt auch das *trans*-Diastereomer ein interessantes Strukturmotiv dar.

Zur Synthese von *cis*-**253** und *cis*-**254** sind in der Literatur bereits zahlreiche Methoden beschrieben.<sup>[215c, 217]</sup> Klempier und Mitarbeiter zeigten beispielsweise, dass durch die Verwendung einer Nitrilase in einer kinetischen Racematspaltung sowohl die *cis*- als auch die *trans*-Verbindung erhalten werden kann. Im Gegensatz zu den *cis*-Verbindungen (97-99% Enantiomerenüberschuss) wurden die *trans*-Verbindungen mit lediglich 55-86% Enantiomerenüberschuss erhalten (Schema 83).<sup>[218]</sup> Ein besonders einfacher Zugang zu *cis*-**253** ist auch die Hydrierung der 3-Aminobenzoessäure mit der Möglichkeit einer anschließenden Racematspaltung.<sup>[219]</sup>

Schema 83: Verwendung einer Nitrilase zur Synthese von **253** und **254**.<sup>[218]</sup>

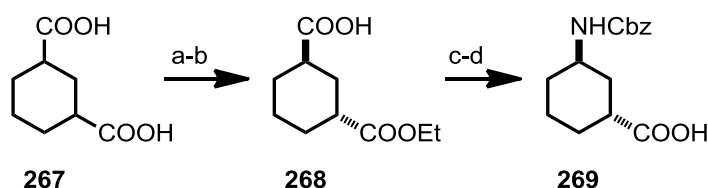
Zur Synthese der *trans*-Verbindungen **253** und **254** sind bisher nur wenige Beispiele aus der Literatur bekannt, da die thermodynamisch unvorteilhafte axiale/äquatoriale Orientierung der

Substituenten die Synthese deutlich erschwert. Aufbauend auf den Ergebnissen von Trost und Mitarbeitern, die die Bildung von **264** und die anschließende Öffnung des Lactons zeigten, präsentierten Zhu et al. nach weiteren fünf Stufen die Synthese von **266**.<sup>[220]</sup>



**Schema 84:** a) 1,3-Butadien,  $\text{TiCl}_4$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /Petrolether, 0 °C, 70%; b)  $\text{LiOH}$ ,  $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$ , RT, 92%; c)  $\text{KI}$ ,  $\text{I}_2$ ,  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ , RT, 91%; d)  $\text{DBU}$ ,  $\text{C}_6\text{H}_6$ , reflux, 91%; e)  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{MeOH}$ , RT, 74%; f)  $\text{H}_2$ ,  $\text{Pd/C}$ ,  $\text{MeOH}$ , RT; g)  $p\text{TsCl}$ , Pyridin,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 50 °C, 44% über 2 Stufen; h)  $\text{NaN}_3$ ,  $\text{DMF}$ , 80 °C, 73%; i)  $\text{LiOH}$ ,  $\text{THF}/\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ , 40 °C; j)  $\text{H}_2$ ,  $\text{Pd/C}$ ,  $\text{MeOH}$ , 85% über 2 Stufen.

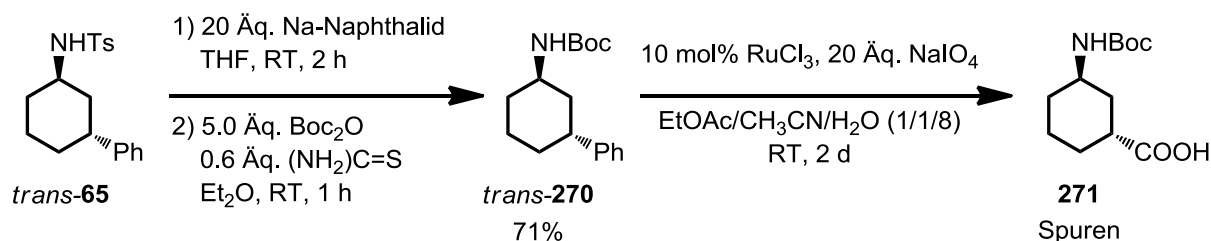
Die Synthese von **269** ausgehend von der Dicarbonsäure **267** zeigten Walker und Mitarbeiter in vier Stufen (Schema 85).<sup>[213]</sup>



**Schema 85:** a)  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , 170-180 °C;<sup>[221]</sup> b) 1.0 Äq.  $\text{EtOH}$ , kat. 12 M  $\text{HCl}$ , 80 °C, 4 h, 56%; c) 1.0 Äq.  $\text{DPPA}$ , 1.1 Äq.  $\text{Et}_3\text{N}$ , Toluol, 70 °C, 1 h; 1.05 Äq.  $\text{BnOH}$ , 1.1 Äq  $\text{Et}_3\text{N}$ , 80 °C, 5 h; d) 5.0 Äq.  $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{THF}/\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$  (6/3/1), RT, 5 h, 72% über 2 Stufen.<sup>[213]</sup>

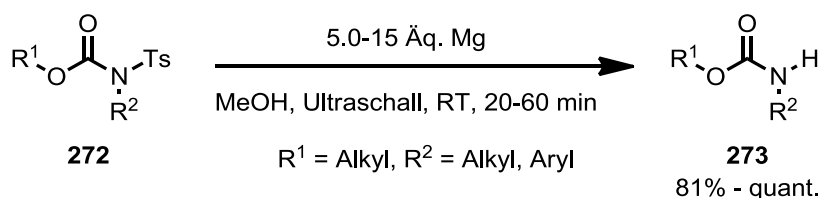
Da ein aromatischer Ring ein Synthon für eine Carbonsäure ist, sind die Produkte der hier durchgeführten 1,4-Additions-Reduktionssequenz geeignete Vorläufer für 3-Aminocycloalkancarbonsäuren. Daher sollte eine Lemieux-von Rudloff-Oxidation zur Carbonsäure untersucht werden. Dies erhöht zum einen die Anwendungsmöglichkeiten der zuvor entwickelten Methode und zum anderen bietet dies einen neuen Zugang zur *trans*-konfigurierten  $\gamma$ -Aminosäure. Zunächst sollte der Amidstickstoff detosyliert und Boc-geschützt werden, da die Tosylgruppe im Gegensatz zur *tert*-Butyloxycarbonylgruppe keine typische Schutzgruppe in der Peptidchemie darstellt. Die Detosylierung wird typischerweise unter stark sauren Bedingungen, wie z.B. dem Erhitzen in konzentrierter Salzsäure oder Schwefelsäure,<sup>[222]</sup> durch Reduktion mit z.B. Samariumiodid<sup>[223]</sup> oder mit Natriumnaphthalid<sup>[224]</sup> bewerkstelligt. Eine Detosylierung kann aber auch oxidativ, thermisch, elektrochemisch oder photochemisch erfolgen.<sup>[163]</sup>

Die reduktive Detosylierung des Amids *trans*-**65** mit Natriumnaphthalid wurde bereits im Rahmen der eigenen Masterarbeit mit nachfolgender Boc-Schätzung untersucht, wobei über zwei Stufen *trans*-**270** in 71% Ausbeute erhalten wurde. Die anschließende oxidative Spaltung des Phenylrings mit Rutheniumtrichlorid und Natriumperiodat konnte innerhalb der Masterarbeit nicht erfolgreich abgeschlossen werden. Die Carbonsäure **271** wurde lediglich durch Massenspektrometrie nachgewiesen (Schema 86).<sup>[140]</sup>



**Schema 86:** Ergebnisse zur Boc-Schätzung, Detosylierung und Lemieux-von Rudloff-Oxidation aus der eigenen Masterarbeit.<sup>[140]</sup>

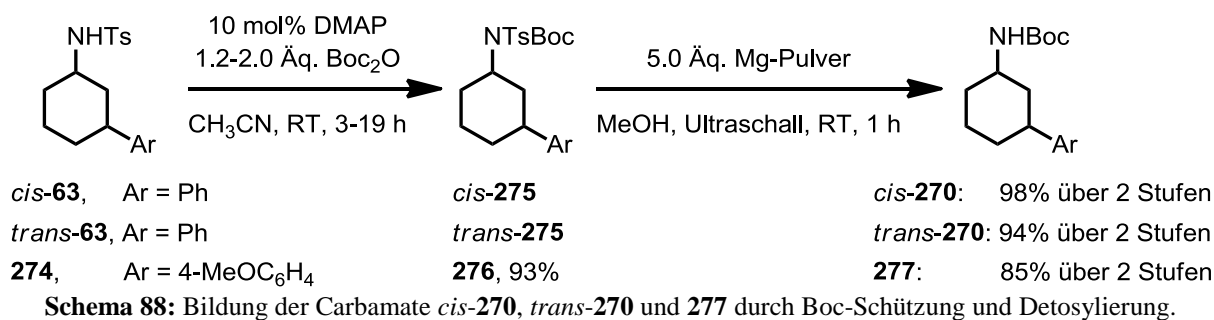
Im Jahre 2007 stellten Ragnarsson und Mitarbeiter eine milde und effiziente Methode zur Detosylierung vor. Innerhalb von 20 bis 60 Minuten wurden die detosylierten Carbamate **273** durch Umsetzung mit Magnesium in wasserfreiem Methanol unter Ultraschallaktivierung in guten bis sehr guten Ausbeuten erhalten (Schema 87).<sup>[225]</sup>



**Schema 87:** Detosylierung verschiedener Imide **272** mit Magnesium in Methanol.<sup>[225]</sup>

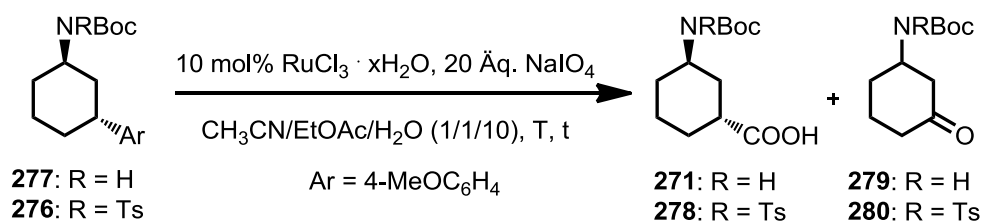
Im Vergleich zur Detosylierung und Boc-Schätzung, die im Rahmen der eigenen Masterarbeit durchgeführt wurde, stellt die Methode von Ragnarsson eine deutlich elegantere und praktikablere Methode dar und sollte daher im Rahmen dieser Dissertation untersucht werden. Die Methode von Ragnarsson et al. ließ sich nach der Boc-Schätzung sowohl auf das *cis*- als auch auf die *trans*-Isomere anwenden, wobei es zu keiner Veränderung des Diastereomerenverhältnisses kam und so die Carbamate *cis*- und *trans*-**270** und **277** in sehr guten Ausbeuten erhalten wurden (Schema 88).





Rutheniumtetroxid ist als eines der stärksten Oxidationsmittel gut zur Oxidation von Alkoholen, Doppelbindungen und Aromaten geeignet [ $E^0(\text{Ru}^{+8}/\text{Ru}^{+4}) = +1.387 \text{ V}$ ;  $E^0(\text{Os}^{+8}/\text{Os}^{+4}) = +1.005 \text{ V}$  bei  $\text{pH} = 0$ ].<sup>[226]</sup> Die katalytische Variante nutzt stöchiometrische Oxidationsmittel wie z.B. Natriumperiodat,<sup>[227]</sup> Natriumhypochlorit<sup>[228]</sup> oder Natriumbromat<sup>[229]</sup> um Rutheniumtrichlorid oder Rutheniumdioxid zu oxidieren. Die in der Masterarbeit bereits durchgeführte Lemieux-von Rudloff-Oxidation führte nur in Spuren zum gewünschten Produkt **271** (Schema 86) und sollte daher im Rahmen dieser Dissertation erneut untersucht werden. Für den oxidativen Abbau wurde der elektronenreichere 4-Methoxyphenylrest gewählt, da eine hohe Elektronendichte den Abbau begünstigt und somit die Reaktionszeit verkürzt, wodurch die Nebenreaktionen verringert werden sollten.<sup>[230]</sup> Nach Säulenchromatographie an Silica wurde so die Carbonsäure **271** in 40% Ausbeute erhalten (Tabelle 28, Eintrag 1).

**Tabelle 28:** Untersuchungen zur Darstellung von **271** und **278**.

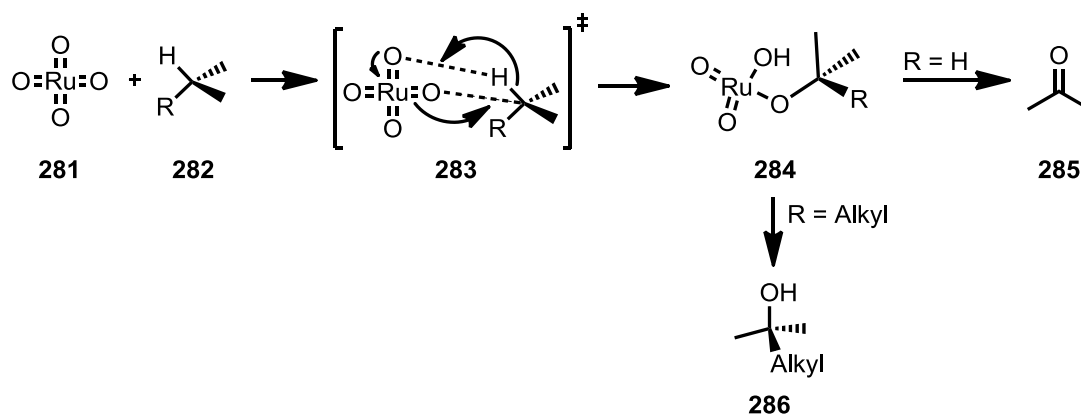


Eintrag	Edukt	c [mol/L]	T	t	Ausbeute <b>271</b> [%]	Ausbeute <b>279</b> [%]
1 <sup>[a]</sup>	<b>277</b>	0.006	RT	3 d	40	n.b.
2 <sup>[a]</sup>	<b>277</b>	0.006	60 °C	2 d	43	n.b.
3	<b>277</b>	0.021	RT	1.5 h	60	10
4	<b>277</b>	0.06	RT	0.5 h	54	n.b.
5	<b>276</b>	0.021	RT	18 h	37 <sup>[b]</sup>	10 <sup>[c]</sup>

[a] Solvens im Verhältnis 1/1/8. — [b] **278** wurde erhalten. — [c] **280** wurde erhalten.

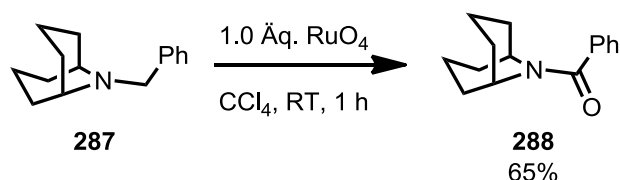
Eine Temperaturerhöhung auf 60 °C führte zu keiner Erhöhung der Ausbeute (43%, Eintrag 2). Die Erhöhung der Konzentration verkürzte die Reaktionszeit erheblich (vgl. Eintrag 1 und 3), wodurch das Produkt **271** nach 1.5 Stunden in 60% Ausbeute erhalten wurde. Als Nebenprodukt wurde das Keton **279** in 10% Ausbeute isoliert (Eintrag 3). Durch eine weitere Konzentrationserhöhung ließ sich die Ausbeute nicht weiter steigern (54%, Eintrag 4). Der oxidative Abbau von aromatischen Ringen in einer Lemieux-von Rudloff-Oxidation differenziert nach den elektronischen Eigenschaften der Substrate; elektronenreiche Aromaten werden vor elektronenarmen Aromaten abgebaut.<sup>[231]</sup> Der Abbau des elektronenreichen Anisylrests im tosylierten Carbamat **276** führte nach 18 Stunden zu 37% Ausbeute des Produkts **278** und 10% der Nebenverbindung **280** (Eintrag 5).

Die Bildung dieser Cyclohexanonsysteme könnte durch die Oxidation in Benzylposition erfolgen. Die Oxidierbarkeit von CH-Bindungen nimmt ab von tertiär > sekundär > primär, wobei die elektronenreichste CH-Bindung bevorzugt oxidiert wird.<sup>[232]</sup> Waegell et al. führten 1994 ausführliche Studien zur Aufklärung des Mechanismus der Oxidation von gesättigten Kohlenwasserstoffen durch (Schema 89).<sup>[233]</sup> Zunächst reagiert Rutheniumtetroxid **281** mit dem Alkan **282** über **283** zu dem Alkoxyhydroxydioxoruthenium-Intermediat **284**. Anschließend entsteht durch  $\beta$ -H-Eliminierung Aceton **285** (R = H) oder durch Hydrolyse von **284** der Alkohol **286** (R = Alkyl).



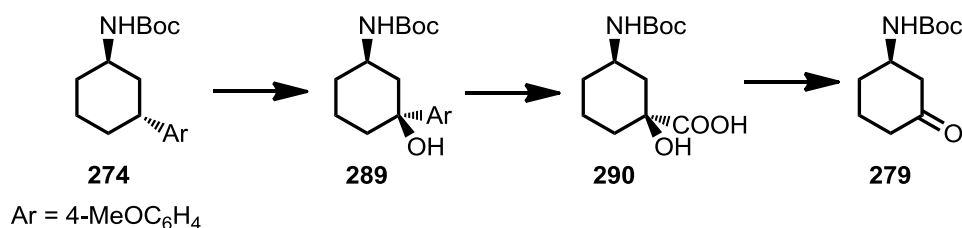
**Schema 89:** Mechanismus zur Oxidation von ges. Kohlenwasserstoffen **282** mit Rutheniumtetroxid **281**.<sup>[233]</sup>

Tortorella et al. zeigten, dass die Benzylposition von **287** bevorzugt oxidiert wird, wodurch **288** in 65% Ausbeute erhalten wurde (Schema 90).<sup>[234]</sup>



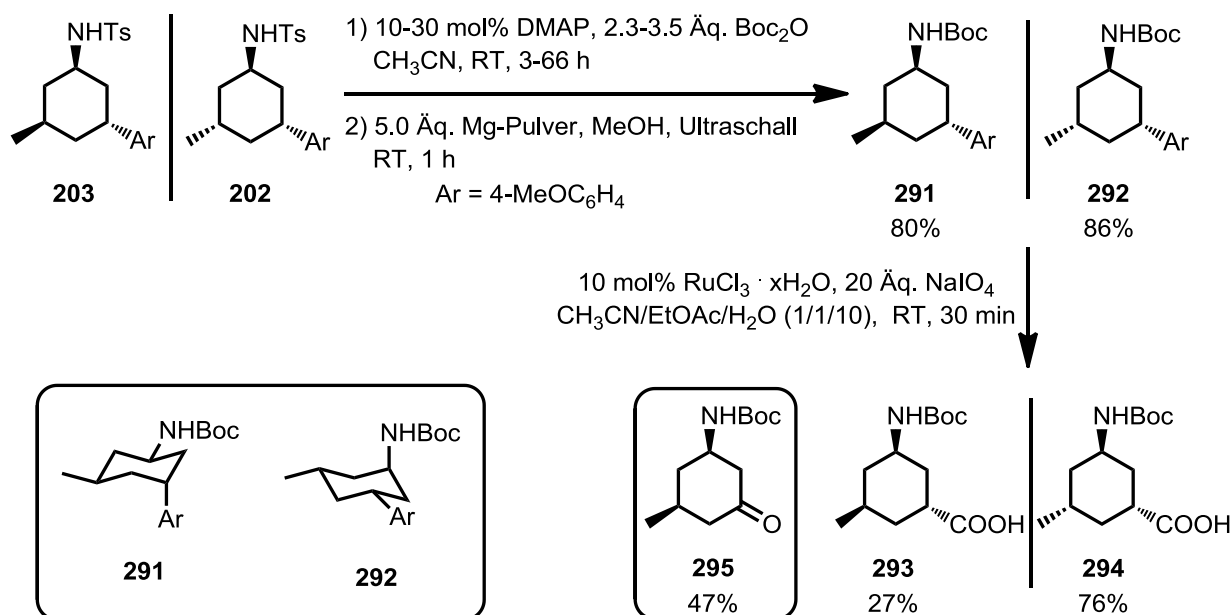
**Schema 90:** Beispiel für die selektive Oxidation von gesättigten Kohlenwasserstoffen.<sup>[234-235]</sup>

Aufgrund der gezeigten Beispiele lässt sich vermuten, dass zunächst durch die Oxidation der Benzylposition **289** entsteht und anschließend der oxidative Abbau des Aromaten stattfindet (Schema 91). Da die Carbonsäure, die nach der Lemieux-von Rudloff-Oxidation entsteht, einen negativ-induktiven Effekt auf die tertiäre CH-Bindung ausüben würde, ist nicht davon auszugehen, dass zuerst der Aromat abgebaut wird und dann die Oxidation der CH-Bindung stattfindet. Die  $\alpha$ -Hydroxycarbonsäure **290** könnte anschließend sowohl von Rutheniumtetroxid als auch von Natriumperodat zum Produkt **279** oxidiert werden. Eine oxidative Decarboxylierung von  $\alpha$ -Hydroxycarbonsäuren mit Natriumperodat verläuft allerdings sehr langsam.<sup>[236]</sup>



**Schema 91:** Möglicher Reaktionsverlauf zu dem Nebenprodukt **279**.

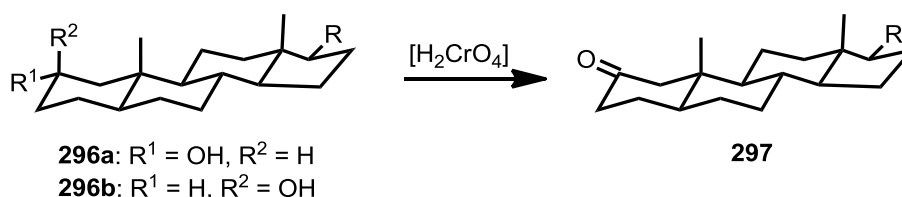
Die 3-Aminocyclohexancarbonsäure **271** ist konformativ flexibel. Durch einen dritten Substituenten am cyclischen Grundgerüst wird nicht nur die Struktur fixiert, sondern es kann kontrolliert werden, ob die Carboxyfunktion oder die Aminogruppe eine axiale Orientierung einnimmt. Die bereits synthetisierten Amide **203** und **202** wurden nach einer Boc-Schützung detosyliert, wodurch die Carbamate **291** und **292** in guten Ausbeuten erhalten wurden (80-86%, Schema 92). Der oxidative Abbau der Anisylreste wurde unter den zuvor optimierten Reaktionsbedingungen durchgeführt. Auffallend war, dass die Carbonsäure **293** in lediglich 27% erhalten wurde, wohingegen **294** in 76% Ausbeute anfiel.



**Schema 92:** Boc-Schutzung und Detosylierung der Amide **203** und **202**; als separate Reaktionen durchgeführt.

Die Reaktionskontrolle der Umsetzung von **291** mittels Dünnschichtchromatographie zeigte bereits nach sieben Minuten vollständigen Umsatz. Daher wurde die Reaktion wiederholt und nach 12 Minuten beendet. Hierbei wurden allerdings weitere nicht charakterisierte Nebenprodukt erhalten, weshalb nur 12% der Carbonsäure **293** und 47% des Ketons **295** isoliert wurden.

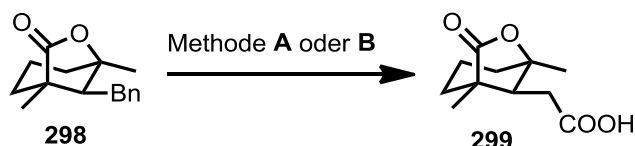
Dass das Carbamat **291**, bei dem das benzyliche Proton äquatorial angeordnet ist, deutlich schneller zum Keton **295** abgebaut wird, könnte zwei Tatsachen geschuldet sein. Zum einen ist das äquatoriale benzyliche Proton von **291** leichter zugänglich und zum anderen werden die 1,3-diaxialen Wechselwirkungen, welche durch den axialen aromatischen Ring hervorgerufen werden, durch den Abbau zum Keton **295** deutlich reduziert. Schreiber und Eschenmoser beschrieben dieses Phänomen bei der Oxidation von **296** durch Chromsäure (Schema 93).<sup>[237]</sup> Die Reaktionsgeschwindigkeit dieser Oxidation ist bei Alkoholen in axialer Position deutlich schneller als bei Alkoholen in äquatorialer Position. Die Gründe liegen auch hier in dem leichter zugänglichen äquatorialen Proton bei einem axialen Alkohol und dem Abbau der 1,3-diaxialen Wechselwirkungen durch die Oxidation.



relative Reaktionsgeschwindigkeit: **296a:296b** = 1:20

**Schema 93:** Untersuchungen zur relativen Reaktionsgeschwindigkeit der Oxidation von Alkoholen.<sup>[237]</sup>

Ghatak und Mitarbeiter stellten ein effizientes Katalysatorsystem zum oxidativen Abbau von Aromaten vor, das *in situ* aus  $[\text{Ru}(\text{bpy})_2\text{Cl}_2] \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$  mit Natriumperiodat entsteht.<sup>[238]</sup> Dieses zeigte in vielen Beispielen gleiche oder bessere Ergebnisse als die Standardmethode mit Rutheniumtrichlorid. In Schema 94 sieht man, dass die Umsetzung von **298** mit Rutheniumtrichlorid 80% der Carbonsäure lieferte. Durch die Umsetzung mit dem  $[\text{Ru}(\text{bpy})_2\text{Cl}_2] \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$  wurde die Ausbeute um 10 Prozentpunkte gesteigert.



**Methode:**

**A:** 3.8 mol%  $\text{RuCl}_3 \cdot 3 \text{H}_2\text{O}$ , 20 Äq.  $\text{NaIO}_4$ ,  $\text{CCl}_4/\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  (1/1/5), RT, 24 h, 80%

**B:** 2.0 mol% *cis*- $[\text{Ru}(\text{bpy})_2\text{Cl}_2] \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ , 18 Äq.  $\text{NaIO}_4$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  (1/1), RT, 20 h, 90%

**Schema 94:** Oxidation von **298**.<sup>[238]</sup>

Weitere Untersuchungen zum oxidativen Abbau des Aromaten in **291** und **292** sollten mit diesem Katalysatorsystem erfolgen, da dieses oft bessere Ausbeuten liefert und in einer Stufe herzustellen ist.<sup>[239]</sup>

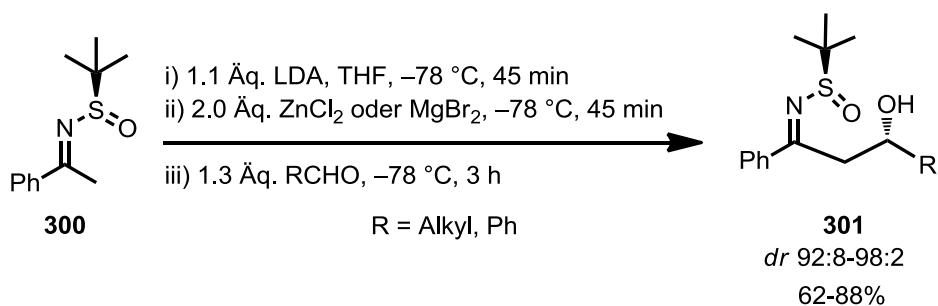
Es wurde gezeigt, dass nach der Boc-Schüttung alle Carbamate mit Magnesium unter Ultraschallbehandlung in guten bis sehr guten Ausbeuten (80-98%) detosyliert wurden. Die anschließende Lemieux-von Rudloff-Oxidation des Amids **277** gelang nach einigen Optimierungsversuchen in 60% Ausbeute. Diese optimierten Reaktionsbedingungen wurden sowohl auf das tosylierte Carbat **276**, als auch auf die substituierten Amide **291** und **292** übertragen. Der oxidative Abbau des tosylierten Carbamats **276** lieferte das Produkt **278** in lediglich 37%. Der oxidative Abbau von **291**, bei dem der aromatische Ring in axialer Position steht, führte zu 27% Ausbeute der Carbonsäure **293**. Der Grund hierfür ist in den großen 1,3-diaxialen Wechselwirkungen zu erkennen. Das Amid **292**, bei dem der abzubauen Aromat äquatorial steht, konnte dagegen in 76% Ausbeute in die Carbonsäure **294** überführt werden.

## IV. Untersuchungen zur Reaktivität der nach der 1,4-Addition erhaltenen Enamide

Teile dieses Kapitels wurden bereits vorab publiziert: S. Gebhardt, C. H. Müller, J. Westmeier, K. Harms, P. von Zezschwitz, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 507-514.

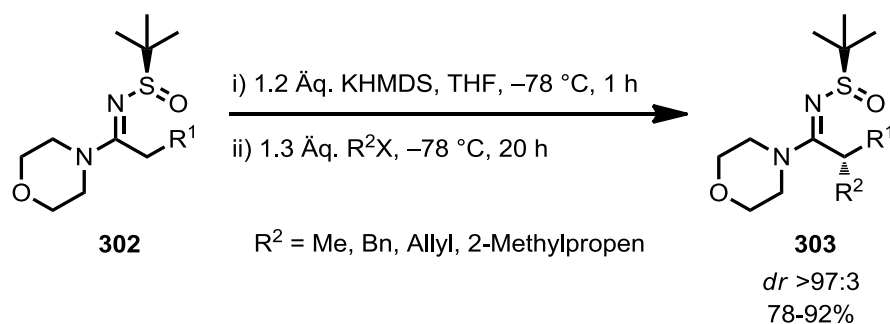
Die Addition von Nukleophilen an die C,N-Doppelbindung von Iminen sowie der Einsatz von Enaminen oder metallierten Enaminen als Nukleophile sind zwei wichtige Methoden für den Aufbau zahlreicher Aminstrukturen. Im Gegensatz dazu ist die Reaktivität von Enamiden gegenüber Elektrophilen aufgrund der geringen Elektronendichte am Stickstoff stark eingeschränkt; sie ist bis heute Gegenstand der Forschung.<sup>[240]</sup>

Ellman und Mitarbeiter zeigten 2002 die Umsetzung des *N*-Sulfinylimins **300** mit verschiedenen Aldehyden in Gegenwart einer Base in einer hohen Diastereoselektivität, wodurch die  $\beta$ -Hydroxyimine **301** in moderaten bis guten Ausbeuten (62-88%) erhalten wurden (Schema 95). Entscheidend für ein gutes Diastereomerenverhältnis war hier eine Transmetallierung auf Zink oder Magnesium nach der Deprotonierung mit Lithium-diisopropylamid.<sup>[241]</sup>



**Schema 95:** Aldol-Reaktion des *tert*-Butylsulfinylimins **300** mit verschiedenen Aldehyden.<sup>[241]</sup>

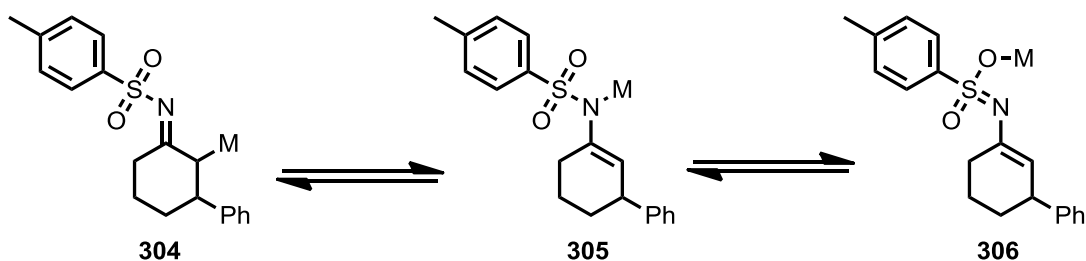
Ellman et al. beschrieben, dass metallierte Enamide, welche aus *N-tert*-Butylsulfinylketiminen durch Deprotonierung erhalten wurden, zwar mit Aldehyden umgesetzt werden können (siehe Schema 95),<sup>[241-242]</sup> aber die Umsetzung mit Alkylhalogeniden aufgrund des hohen elektronenziehenden Charakters der *N-tert*-Butylsulfinylgruppe nur durch die Verwendung des basischeren *N-tert*-Butylsulfinylamidins **302** zu sehr guten Ausbeuten des Produktes **303** führt (Schema 96).<sup>[243]</sup> Kimpe et al. konnten ähnliche Ergebnisse in der Umsetzung von verschiedenen Carboximidaten mit Alkylhalogeniden erzielen.<sup>[244]</sup>



**Schema 96:** Umsetzung von **302** mit Elektrophilen zu **303** nach Ellman und Mitarbeitern.<sup>[243]</sup>

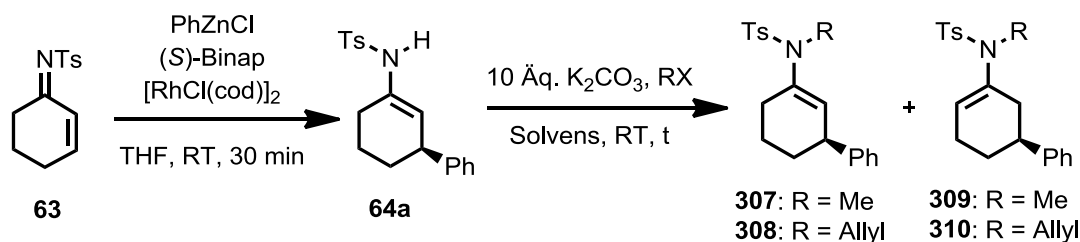
Innerhalb dieser Doktorarbeit sollten zunächst erste Untersuchungen zur Reaktivität des ambidenten Aza-Enolats, welches direkt nach der 1,4-Addition als Zink-Aza-Enolat **228** oder nach der Deprotonierung des Enamids **64a** erhalten wird, unternommen werden.

Bei deprotonierten *N*-Tosyliminen kann das Gegenion sich sowohl an C-2 als auch am Amidstickstoff aufhalten (Strukturen **304/305**). Weiterhin ist es möglich, dass das Gegenion über den Sauerstoff der Sulfonylgruppe koordiniert (Schema 97). Durch seine tautomeren Formen kann das Aza-Enolat an unterschiedlichen Positionen mit einem Elektrophil reagieren. Welche Position bevorzugt mit Elektrophilen reagiert, galt es innerhalb dieser Dissertation zu untersuchen.



**Schema 97:** Mögliche tautomere Formen von **305**.

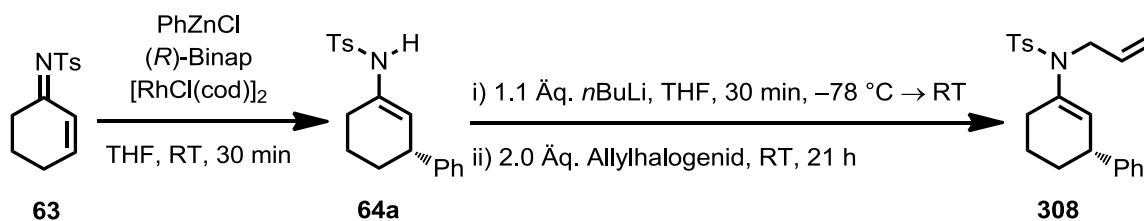
Die Alkylierung des nach der 1,4-Addition erhaltenen Enamids **64a** wurde durch die Deprotonierung mit Kaliumcarbonat als Base und anschließende Umsetzung mit Methyljodid oder Allylbromid als Elektrophil untersucht. Sowohl in *N,N*-Dimethylformamid als auch in Tetrahydrofuran wurden das methylierte Enamid **307** sowie das Regioisomer **309** in moderaten Ausbeuten erhalten (Tabelle 29, Einträge 1 und 2). Die Umsetzung des Enamids **64a** mit Allylbromid in *N,N*-Dimethylformamid lieferte **308** in 20% Ausbeute und das Regioisomer **310** in 18% Ausbeute (Eintrag 3). Dadurch, dass das Enamid nur am Amidstickstoff alkyliert wurde, kann darauf geschlossen werden, dass die C-2-Position aufgrund des Elektronenzugs der *N*-Tosylgruppe weniger nukleophil ist.

**Tabelle 29:** Methylierung und Allylierung des nach der 1,4-Addition erhaltenen Enamids **64a**.

Eintrag	RX	Solvens	t [h]	Ausbeute <sup>[a]</sup> [%]	
				307	309
1 <sup>[b]</sup>	1.1 Äq. Methyljodid	DMF	1	25	18
2	1.1 Äq. Methyljodid	THF	20	34	34
3 <sup>[c]</sup>	1.5 Äq. Allylbromid	DMF	21	20	18

[a] Bestimmt aus dem <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum nach Säulenchromatographie an Silica; der Enantiomerenüberschuss wurde nicht bestimmt. — [b] *rac*-Binap wurde verwendet. — [c] (*R*)-Binap wurde verwendet, sodass *ent*-**308** und *ent*-**310** erhalten wurden.

Der reversible Charakter der Base Kaliumcarbonat könnte die Bildung des Regioisomers **310** verursachen. Die Verwendung von *n*-Butyllithium als irreversible Base sollte folglich nicht zur Bildung des allylierten Enamids **310** führen. Das nach der 1,4-Addition erhaltene Enamid **64a** wurde bei  $-78^\circ\text{C}$  deprotoniert, auf Raumtemperatur erwärmt und anschließend mit einem Allylhalogenid umgesetzt.

**Tabelle 30:** Darstellung von **308** durch die Deprotonierung des Enamids **64a** mit einer irreversiblen Base.

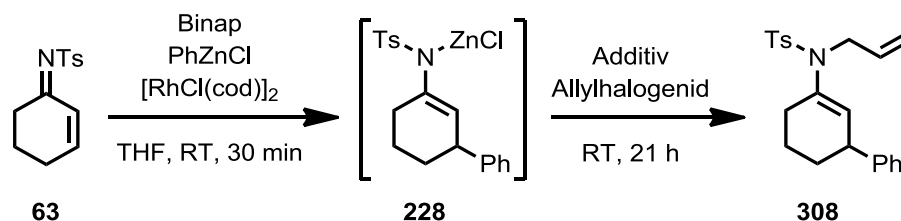
Eintrag	Allylhalogenid	Ausbeute/ <i>ee</i> <sup>[a]</sup> <b>308</b> [%]
1	Allylbromid	59/98
2 <sup>[b]</sup>	Allyljodid	52/-
3	Allylbromid + 10 Äq. DMPU	50 <sup>[c]</sup> /98
4 <sup>[d]</sup>	Allylbromid	57 <sup>[e]</sup> /98

[a] Bestimmt per GC nach Hydrolyse zu 3-Phenylcyclohexanon (**11**). — [b] *rac*-Binap wurde verwendet. — [c] Zusätzlich wurden 6% **310** und 16% 3-Phenylcyclohexanon (**11**) als Gemisch isoliert. — [d] NaH und DMF wurde verwendet; 10 min,  $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ . — [e] Produkt **308** und das Regioisomer **310** wurden im Verhältnis 1.3:1.0 erhalten.



Hierbei zeigte sich, dass die Verwendung von Allylbromid oder Allyliodid zu keinem signifikanten Unterschied in der Ausbeute führt, sodass **308** in 59% bzw. 52% Ausbeute erhalten wurde (Tabelle 30, Eintrag 1 und 2). Die zusätzliche Zugabe von *N,N*-Dimethylpropylenharnstoff (DMPU), welche das Lithiumkation solvatisieren und somit die Nukleophilie des Amidstickstoffs erhöhen sollte, führte bei unvollständigem Umsatz zu keiner Steigerung der Ausbeute (50%, Eintrag 3). Die Verwendung von Natriumhydrid als irreversible Base lieferte 57% des Enamids **308** und des Regioisomers **310** als Gemisch (1.3:1.0, Eintrag 4). Dies könnte an einer geringen Qualität des verwendeten Natriumhydrids liegen, das anteilig zu Natriumhydroxid, einer reversiblen Base, hydrolysiert sein könnte. Zeitgleich zu diesen Arbeiten wurde auch die Synthese des allylierten Enamids **308** durch die direkte Umsetzung des nach der 1,4-Addition erhaltenen Zink-Aza-Enolats **228** in einer Eintopfreaktion untersucht. Bei Raumtemperatur wurde nach 21 Stunden das Produkt **308** in 25% Ausbeute erhalten (Tabelle 31, Eintrag 1).

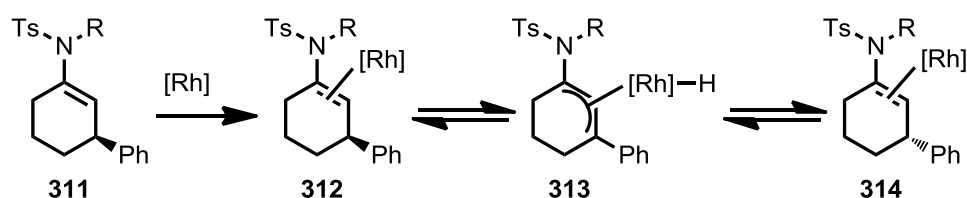
**Tabelle 31:** Allylierung des Zink-Aza-Enolats **228**.



Eintrag	Binap	Allylbromid	Additiv	Ausbeute/ <i>ee</i> <sup>[a]</sup> <b>308</b> [%]
1	<i>rac</i>	2.0 Äq. Allylbromid	-	25
2 <sup>[b]</sup>	<i>rac</i>	2.0 Äq. Allylbromid	-	— <sup>[c]</sup>
3	( <i>R</i> ) <sup>[d]</sup>	2.0 Äq. Allylbromid	10 Äq. DMPU	86/88
4	( <i>S</i> ) <sup>[e]</sup>	4.0 Äq. Allylbromid	10 Äq. DMPU	88/99
5	( <i>R</i> ) <sup>[d]</sup>	10 Äq. Allylbromid	10 Äq. DMPU	77/99
6	<i>rac</i>	2.0 Äq. Allylbromid	4.0 Äq. NaI	14
7	<i>rac</i>	2.0 Äq. Allyliodid	-	25 <sup>[f]</sup>
8 <sup>[g]</sup>	<i>rac</i>	4.0 Äq. Allylbromid	3.0 Äq. <i>n</i> BuLi	70

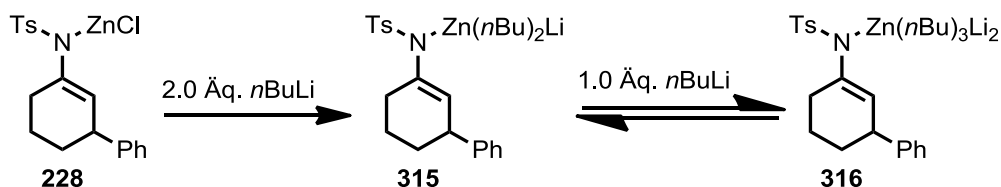
[a] Bestimmt per GC nach Hydrolyse zum Keton **11**. — [b] Die Allylierung wurde bei 50 °C durchgeführt. — [c] Allyliertes Tosylamid wurde in quantitativer Ausbeute erhalten. — [d] Das (*R*)-konfigurierte Produkt *ent*-**308** wurde erhalten. — [e] Das (*S*)-konfigurierte Produkt **308** wurde erhalten. — [f] Zusätzlich wurden 52% 3-Phenylcyclohexanon (**11**) isoliert. — [g] Die Zugabe von *n*BuLi erfolgte bei −78 °C vor der Zugabe von Allylbromid.

Das Zink-Aza-Enolat **228** wurde hierbei unvollständig umgesetzt, sodass das  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des Rohprodukts ein 2:1 Verhältnis von protoniertem und allyliertem Enamid zeigte. Bei einer Temperaturerhöhung auf 50 °C wurde ausschließlich allyliertes Tosylamid in quantitativer Ausbeute erhalten (Eintrag 2). Die Zugabe von *N,N*-Dimethylpropylenharnstoff führte zu einer deutlichen Steigerung der Ausbeute, sodass 86% des Produkts **308** erhalten wurden (vgl. Einträge 1 und 3). Das Problem der anteiligen Racemisierung des Produkts (siehe z.B. Eintrag 3, 88% *ee*) ist vermutlich auf den noch vorhandenen Rhodiumkatalysator zurückzuführen. Innerhalb dieser Dissertation konnte nicht geklärt werden, von welchen Faktoren die Größe der anteiligen Racemisierung abhängt (88-99% *ee*). Trotz vermeintlich gleicher Durchführung wurden unterschiedlich hohe Enantiomerenüberschüsse erhalten. Zur Isomerisierung von Olefinen sind zahlreiche Komplexe des Eisens, des Ruthenium, des Nickels, des Palladiums und des Rhodiums bekannt.<sup>[193, 245]</sup> Schlüsselschritt ist die intramolekulare CH-Aktivierung, das heißt die oxidative Addition einer allylischen CH-Bindung an ein niedervalentes Metallzentrum mit anschließender reduktiven Eliminierung aus dem Allylhydrido-Intermediat **313** (Schema 98). Ob eine Isomerisierung des Zink-Aza-Enolats **228** oder des allylierten Produkts **308** stattfindet, wurde innerhalb dieser Dissertation nicht mehr geklärt.



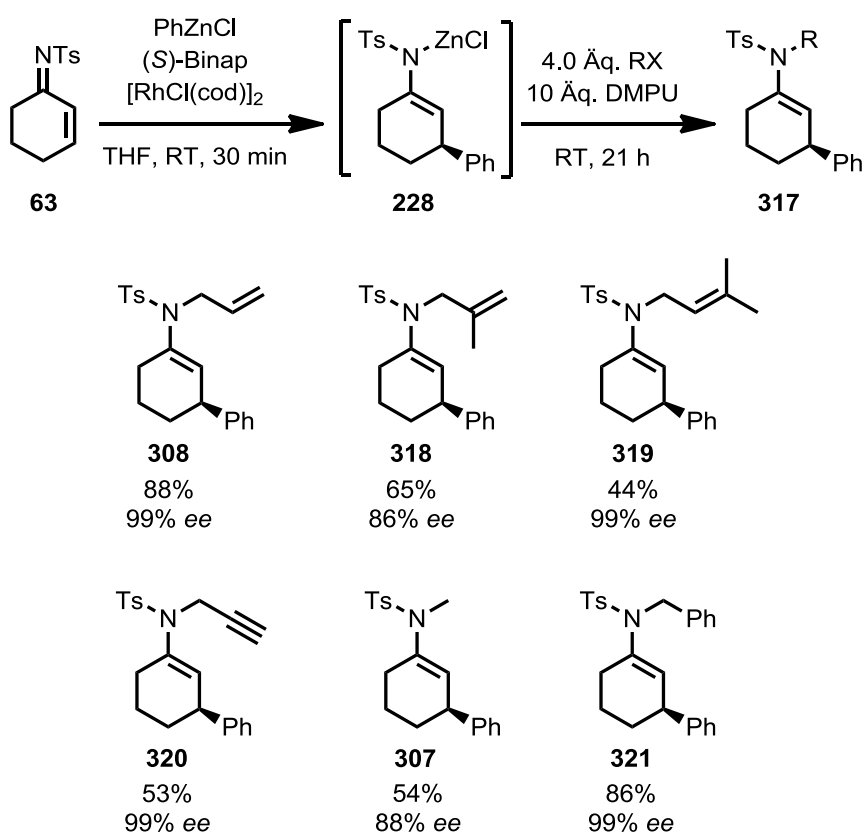
Schema 98: Mögliche Racemisierung des Enamids **311**.

Durch die Verwendung von 4.0 bzw. 10 Äquivalenten Allylbromid konnte die Ausbeute nicht weiter gesteigert werden (Einträge 4 und 5). Durch die Umsetzung von Allylbromid mit Natriumiodid sollte in einer Finkelstein-Reaktion *in situ* das Allyliodid entstehen. Dies führte allerdings lediglich zu 14% Ausbeute (Eintrag 6). Die Verwendung von Allyliodid als reaktiveres Elektrophil führte zu keiner Steigerung der Ausbeute (vgl. Einträge 1 und 7, jeweils 25%). Zusätzlich zu dem Produkt **308** wurden 52% 3-Phenylcyclohexanon (**11**) isoliert. Durch die zusätzliche Zugabe von *n*-Butyllithium, wodurch im Gleichgewicht mit dem Trizinkat **315** das sehr reaktive Tetrzinkat **316** entstehen sollte (Schema 99),<sup>[246]</sup> wurde das Produkt **308** in 70% Ausbeute erhalten (Eintrag 8).



**Schema 99:** Durch Zugabe von 3.0 Äquivalenten *n*BuLi entsteht im Gleichgewicht mit dem Trizinkat **315** das Tetrazinkat **316**.

Unter den optimierten Reaktionsbedingungen (Tabelle 29, Eintrag 4) wurden verschiedene Elektrophile mit dem Zink-Aza-Enolat **228** umgesetzt (Schema 100).

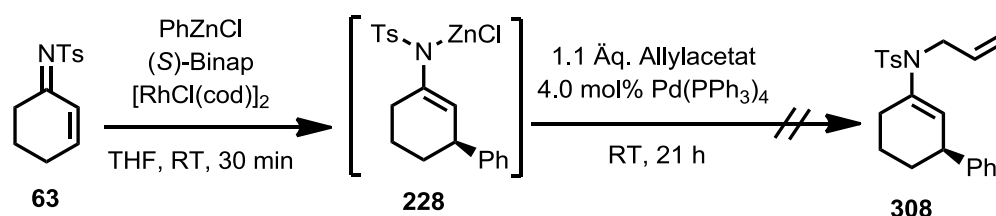


**Schema 100:** Substratbreite zur Funktionalisierung des Amidstickstoffs.

Die Allylamide **308**, **318** und **319** wurden in guten bis moderaten Ausbeuten isoliert. Bei der Umsetzung mit 1-Brom-3-methylbut-2-en (Prenylbromid) zu **319** wurde unter den angegebenen Reaktionsbedingungen zusätzlich ca. 40% 3-Phenylcyclohexanon (**11**) erhalten. Die Umsetzung mit Propargylbromid lieferte bei unvollständigem Umsatz 27% des Produkts **320** und 4% 3-Phenylcyclohexanon (**11**). Erneute Zugabe von vier Äquivalenten Propargylbromid ließ nach 29 Stunden die Ausbeute des Produkts **320** auf 53% ansteigen. Die Methylierung des Amidstickstoffs mit Methyljodid konnte mit dieser Methode in 54% Ausbeute und eine Benzylierung mit Benzylbromid in 86% Ausbeute erfolgen. Generell ist die Umsetzung

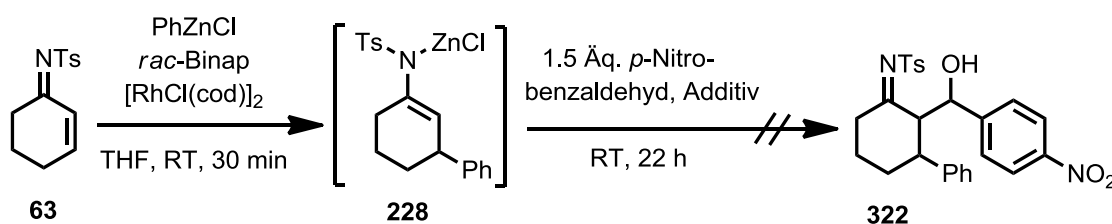
problematisch. Es wurden unter identischen Reaktionsbedingungen häufig unterschiedliche Ausbeuten und Enantiomerenüberschüsse erhalten. Der Grund für eine Verringerung des Enantiomerenüberschusses ist vermutlich der Rhodiumkatalysator, der zu einer partiellen Racemisierung führen kann (siehe Schema 98).

Neben der Alkylierung des Amidstickstoffs durch die Umsetzung des Zink-Aza-Enolats **228** mit einem Alkylhalogenid sollte die Bildung des Produkts **308** durch die Palladium-katalysierte Substitution mit Allylacetat (Tsuji-Trost-Reaktion) untersucht werden. Im Gegensatz zu einer Umsetzung von Feringa und Mitarbeitern, die nach einer Kupfer-katalysierten 1,4-Addition an Cyclohex-2-enon die C-2-Allylierung mit dieser Methode in 88% Ausbeute erreichten,<sup>[247]</sup> zeigte das Enamid **228** unter diesen Reaktionsbedingungen weder in der C-2-Position noch am Amidstickstoff eine Reaktivität, sodass nur das protonierte Enamid **64a** isoliert wurde (Schema 101).



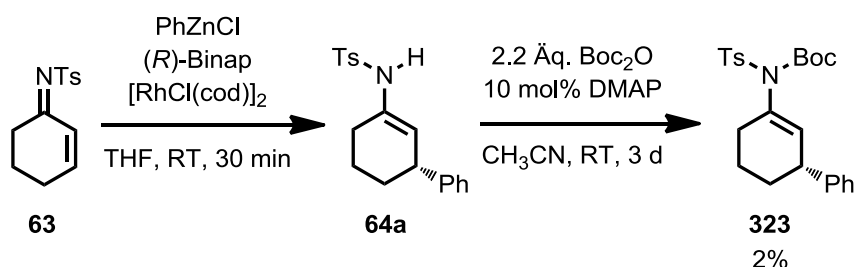
**Schema 101:** Versuchte Allylierung mittels Tsuji-Trost-Reaktion.

In den eigenen Arbeiten wurde für die Umsetzung des nach der 1,4-Addition erhaltenen Zink-Aza-Enolats **228** *p*-Nitrobenzaldehyd als besonders reaktives Carbonyl gewählt. Sowohl in der Umsetzung mit als auch ohne 10 Äquivalente *N,N*-Dimethylpropylenharnstoff wurden nach 22 Stunden bei Raumtemperatur keine selektiven Produktbildung, außer die Addition von Phenylzinkchlorid an den Aldehyd, beobachtet (Schema 102). Der Grund hierfür könnte an der Vielzahl an möglichen Produkten liegen. Das Aldolprodukt **322** kann als Diastereomeregemisch anfallen, außerdem ist eine Hydrolyse des sehr empfindlichen Imins möglich. Weiterhin kann das Imin **322** in das Enamid tautomerisieren oder das Kondensationsprodukt der Aldolreaktion entstehen.



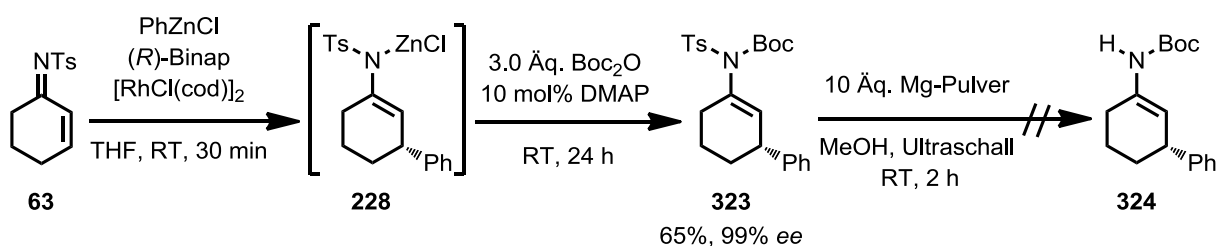
**Schema 102:** Umsetzungen des Zink-Aza-Enolats **228** mit *p*-Nitrobenzaldehyd.

Weiterhin wurde untersucht, ob das nach der 1,4-Addition erhaltene Enamid **64a** unter den für die Amide *cis*-**65**, *trans*-**65** und **274** (siehe Schema 88) optimierten Reaktionsbedingungen in das Boc-geschützte Produkt **323** überführt werden kann. Möglicherweise zeigt das Boc-geschützte Enamid **324**, welches nach einer Detosylierung erhalten wird, im Vergleich zu dem tosylierten Enamids **64a** eine höhere Reaktivität gegenüber Elektrophilen. In der Boc-Schätzung zeigte das Enamid **64a** allerdings eine sehr geringe Reaktivität, denn nach drei Tagen wurde bei unvollständigem Umsatz (<90%) das Produkt **323** in nur 2% Ausbeute erhalten (Schema 103).



Schema 103: Boc-Schätzung des Enamids **64a**.

Durch die Boc-Schätzung bereits auf der Stufe des Zink-Aza-Enolats **228** konnte das Produkt **323** in 65% Ausbeute mit exzellentem Enantiomerenüberschuss (99%, Schema 104) erhalten werden. Die Umsetzung mit Magnesium zur Detosylierung führte innerhalb einer Stunde zu keinem Umsatz des Boc-geschützten Enamids **323**; nach zwei Stunden konnten ausschließlich nicht identifizierte Zersetzungsprodukte erhalten werden.

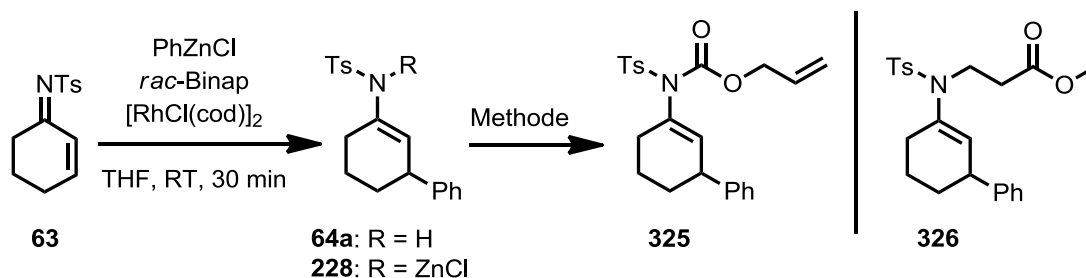


Schema 104: Boc-Schätzung des Zink-Aza-Enolats **228** und versuchte Detosylierung mit Magnesium.

Wie Trost et al. zeigten, können zur Synthese von Enolcarbonaten die höchsten Ausbeuten durch Verwendung des Basensystems LiTMP-LiBr-TMEDA in Kombination mit Allylchloroformiat erreicht werden. Diese Produkte konnten anschließend in einer Palladium-katalysierten decarboxylierenden asymmetrischen allylischen Alkylierung genutzt werden, um an C-2 zu allylieren und stellen somit eine interessante Möglichkeit zur Umsetzung des Enamids **228** dar.<sup>[248]</sup> Die versuchte Umsetzung des Zink-Aza-Enolats **228** mit Diallyldicarbonat zu

dem Carbamat **325** führte innerhalb von 24 Stunden zu keinem Umsatz (Tabelle 32, Eintrag 1). Die Durchführung derselben Reaktion bei 50 °C lieferte bei vollständigem Umsatz ausschließlich 6% des allylierten Enamids **308**, welches nach einer Kohlenstoffdioxid-  
abspaltung erhalten wurde (Eintrag 2). Um zum gewünschten Produkt zu gelangen, müssten weitere Untersuchungen stattfinden.

**Tabelle 32:** Versuchte Darstellung der Produkte **325** und **326**.



**Methode:**

**A:** R = ZnCl; 2.0 Äq. Reagenz, T, t

**B:** R = H; i) 1.1 Äq. *n*BuLi, THF, 0 °C, 10 min

ii) 2.0 Äq. Reagenz, T, t

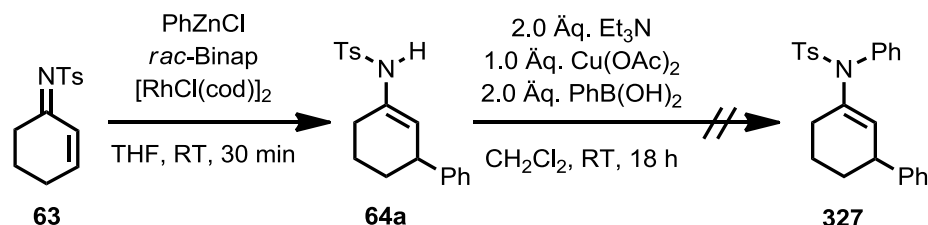
Eintrag	Methode	Reagenz	T [°C]	t [h]	Produkt	Ausbeute [%]
1	<b>A</b>	Diallyldicarbonat	RT	24	<b>325</b>	-
2 <sup>[a]</sup>	<b>A</b>	Diallyldicarbonat	50	21	<b>325</b>	-
3	<b>A</b>	Methylacrylat	RT	21	<b>326</b>	-
4	<b>B</b>	Methylacrylat	RT	0.5	<b>326</b>	-

[a] Es wurden 6% allyliertes Produkt **308** erhalten.

Das Zink-Aza-Enolat **228** zeigte gegenüber Methylacrylat als Michael-Akzeptor keine Reaktivität, sodass nach 21 Stunden nur das Enamid **64a** reisoliert wurde (Eintrag 3). Das Lithium-Aza-Enolat hingegen zeigte eine sehr hohe Reaktivität, allerdings wurden nach 30 Minuten bei vollständigem Umsatz lediglich unbekannte Zersetzungsprodukte erhalten (Eintrag 4). Diese Umsetzung sollte aufgrund der hohen Reaktivität erneut bei tieferen Temperaturen durchgeführt werden.

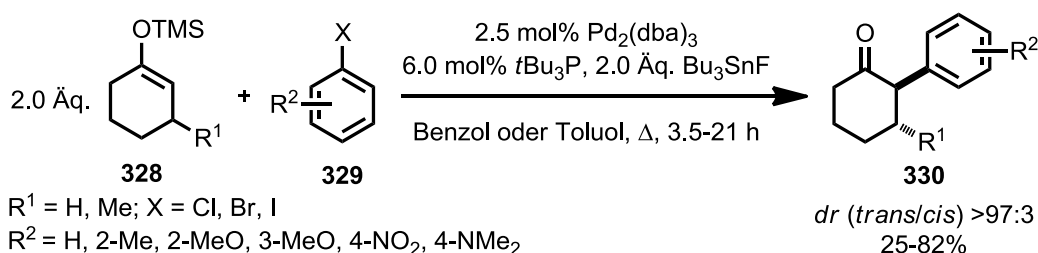
Die Chan-Lam-Kupplung ist eine Kupplungsmethode zur Bildung einer Heteroatom-Kohlenstoffbindung mit Boronsäuren, Bismutorganylen, Stannanen oder Siloxanen an Amine, Alkohole oder Thiole. Die Kupplungsreaktion besitzt den Vorteil, dass diese bei Raumtemperatur und in Gegenwart von Sauerstoff durchgeführt werden kann.<sup>[249]</sup> Das Enamid **327**, könnte aufgrund der höheren Elektronendichte eine gesteigerte Reaktivität gegenüber Elektrophilen besitzen. Die hier untersuchte Chan-Lam-Kupplung führte nach 18 Stunden bei

unvollständigen Umsatz nicht zu dem gewünschten Produkt **327** (Schema 105). Neben 24% 3-Phenylcyclohexanon (**11**), welches durch Hydrolyse des Enamids **64a** entstand, wurden 2% Phenyltosylamid erhalten.



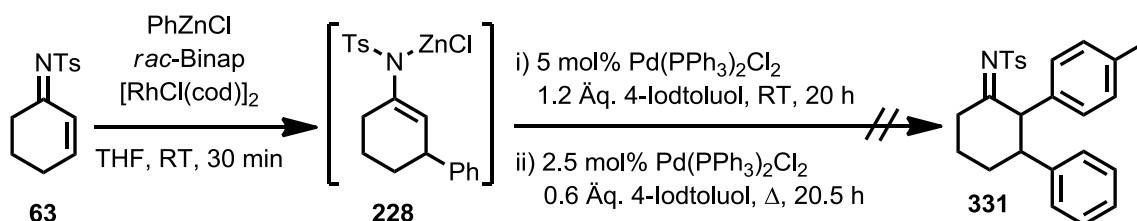
**Schema 105:** Kupfer-katalysierte Umsetzung des Enamids **64a** mit Phenylboronsäure.

Die Palladium-katalysierte  $\alpha$ -Arylierung von Silylenolethern **328** in Gegenwart von Tributylzinnfluorid stellten Rawal und Mitarbeiter vor, wodurch die  $\alpha$ -arylierten Ketone **330** in moderaten bis guten Ausbeuten erhalten wurden (Schema 106).<sup>[250]</sup>



**Schema 106:**  $\alpha$ -Arylierung von Silylenolethern.<sup>[250]</sup>

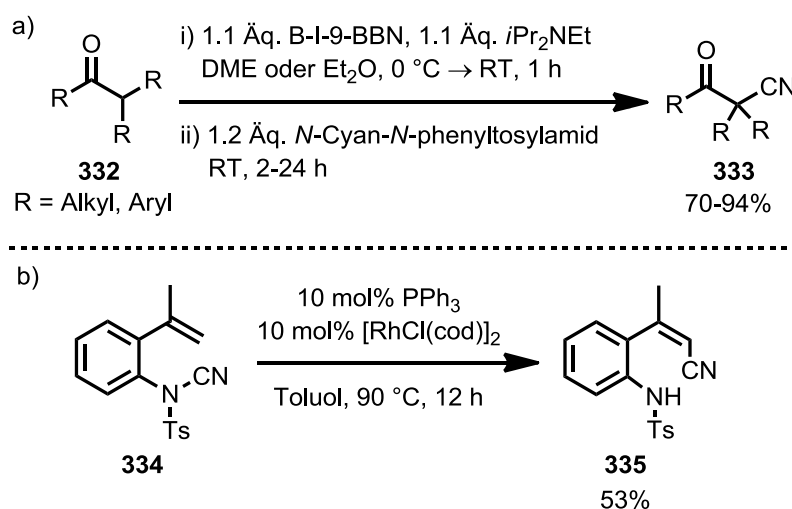
In den eigenen Arbeiten zeigte das Zink-Aza-Enolat **228** weder bei Raumtemperatur noch unter Rückfluss eine Reaktivität in der Palladium-katalysierten  $\alpha$ -Arylierung (Schema 107). Stattdessen kam es zu einer Negishi-Kupplung zwischen dem überschüssigen Phenylzinkchlorid und dem 4-Iodtoluol, wodurch 4-Phenyltoluol entstand.



**Schema 107:** Untersuchte Palladium-katalysierte  $\alpha$ -Arylierung des Zink-Aza-Enolats **228**.

Im Vergleich zur nukleophilen Cyanierung ist die elektrophile Cyanierung deutlich weniger untersucht. Für die elektrophile Cyanierung werden häufig Arylnukleophile wie z.B. Arylzinkorganyle, Aryltrimethylstannane oder Arylmagnesiumorganyle mit verschiedenen

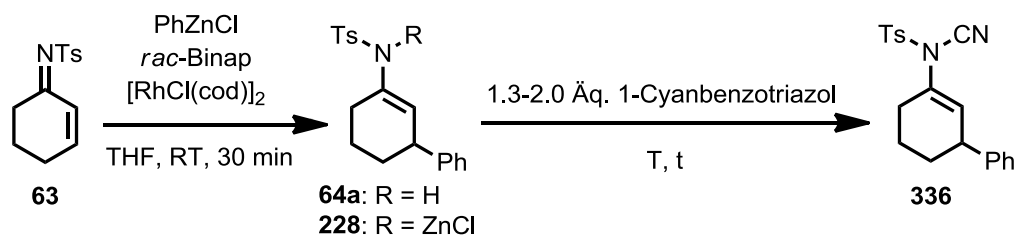
Reagenzien wie z.B. *N*-Tosylcyanid, *N*-Cyan-*N*-phenyltosylamid, 1-Cyanimidazol, Chlorcyan oder 1-Cyanbenzimidazol umgesetzt.<sup>[251]</sup> Die elektrophile Cyanierung von Bor-Enolaten mit *N*-Cyan-*N*-phenyltosylamid gelang Kiyokawa, Nagata und Minakata in guten bis sehr guten Ausbeuten (Schema 108a).<sup>[252]</sup> Sollte bei der in dieser Dissertation durchzuführenden elektrophilen Cyanierung der Amidstickstoff und nicht der  $\alpha$ -Kohlenstoff des Enamids **64a** bzw. **228** cyaniert werden, könnte dies durch eine intramolekulare Rhodium-katalysierte  $\beta$ -Cyanierung gelöst werden. Wang et al. zeigten, dass **334** in moderaten Ausbeuten in das Produkt **335** überführt werden kann (Schema 108b).<sup>[253]</sup>



**Schema 108:** Ergebnisse von Kiyokawa, Nagata und Minakata sowie von Wang et al. zur Cyanierung.<sup>[252-253]</sup>

In den eigenen Arbeiten wurde zur Cyanierung des Zink-Aza-Enolats **228** das in zwei Stufen herstellbare 1-Cyanbenzotriazol gewählt, wodurch bei  $-78$  °C bei unvollständigem Umsatz 19% des Produkts **336** isoliert wurden (Tabelle 33, Eintrag 1). Eine Steigerung der Ausbeute konnte bei  $0$  °C nicht erreicht werden (19%, Eintrag 2). Die Durchführung bei Raumtemperatur lieferte bei vollständigem Umsatz das Produkt **336** in 40% Ausbeute (Eintrag 3), wohingegen die Zugabe von *N,N*-Dimethylpropylenharnstoff zu einer Verschlechterung der Ausbeute führte (Eintrag 4). Die Umsetzung des Lithium-Aza-Enolats, welches durch die Deprotonierung des Enamids **64a** mit *n*-Butyllithium erhalten wurde, führte ebenfalls bei vollständigem Umsatz zu lediglich 22% Ausbeute (Eintrag 5). Weitere Untersuchungen könnten durch die Umsetzung des reaktiven Tetrazinkats bei tiefen Temperaturen oder durch die Überführung des Lithium-Aza-Enolats in das Bor-Aza-Enolat erfolgen.

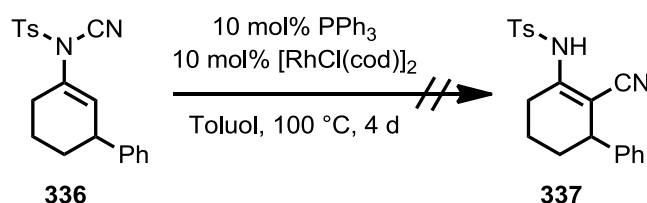


**Tabelle 33:** Untersuchungen zur Cyanierung des Enamids **64a** und des Zink-Aza-Enolats **228**.

Eintrag	R	T [°C]	t [h]	Ausbeute <b>336</b> [%]
1	ZnCl	-78	1.5	19
2	ZnCl	0	3	19
3	ZnCl	RT	23	40
4 <sup>[a]</sup>	ZnCl	RT	20.5	24
5 <sup>[b]</sup>	H	RT	19	22

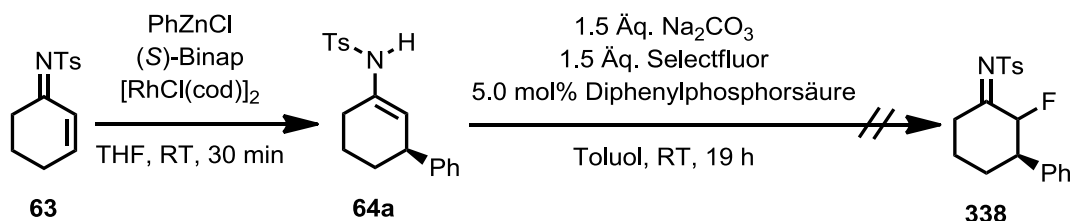
[a] 10 Äq. DMPU nach der 1,4-Addition hinzugefügt. [b] Deprotonierung mit *n*BuLi bei -78 °C, nach 15 Minuten auf Raumtemperatur erwärmt und mit 10 Äq. DMPU und 1-Cyanbenzotriazol versetzt.

Mit dem erhaltenen *N*-Cyanenamid **336** wurde nun die Rhodium-katalysierte Isomerisierung untersucht. Unter den Bedingungen aus der Literatur wurde das Produkt **337** nicht erhalten (Schema 109). Der Mechanismus ist bisher noch nicht aufgeklärt, allerdings zeigten erste Experimente, dass es sich vermutlich um einen intramolekularen Prozess handelt.<sup>[253]</sup> Das Scheitern könnte an der im Vergleich zu Wang et al., die eine 1,5-Verschiebung zeigten, kleineren 1,3-Verschiebung des Cyanids liegen.

**Schema 109:** Die Umsetzung von **336** in den eigenen Arbeiten.

Weiterhin sollte die Reaktivität des nach der 1,4-Addition erhaltenen Enamids gegenüber Halogenierungsmitteln untersucht werden. Nach der Halogenierung sollte das sehr hydrolyseempfindliche Imin **339** zunächst zum Keton hydrolysiert werden. Aufbauend auf diesen Ergebnissen sollte das erhaltene Imin **339** mit verschiedenen Nukleophilen weiter umgesetzt werden, um  $\alpha$ -tertiäre Amide zu erhalten. In Anlehnung an die Fluorierung von *N*-Benzyl-

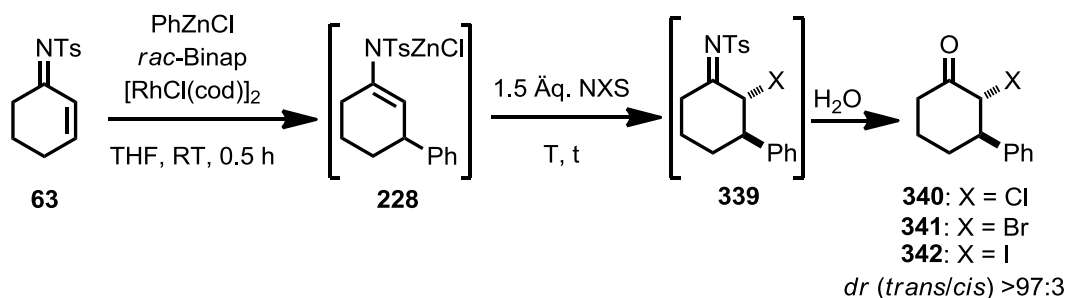
enaminen, welche von Toste et al. vorgestellt wurde,<sup>[254]</sup> wurde das 1,4-Additionsprodukt **64a** in Gegenwart einer Brønsted-Säure mit Selectfluor<sup>®</sup> umgesetzt. Das Enamid **64a** zeigte innerhalb von 19 Stunden keine Reaktivität und wurde reisoliert (Schema 110).



**Schema 110:** Versuchte Fluorierung in 2-Position des 1,4-Additionsprodukts **64a**.

Die Reaktivität des Zink-Aza-Enolats **228** gegenüber *N*-Halogensuccinimiden war hingegen deutlich höher. Durch die Zugabe von *N*-Chlorsuccinimid wurde nach der Aufarbeitung das Produkt **340** in 48% Ausbeute, mit *N*-Bromsuccinimid wurde **341** in 74% Ausbeute und mit *N*-Iodsuccinimid wurde **342** in 55% Ausbeute erhalten (Tabelle 34, Einträge 1, 2 und 3). Bei allen Aufarbeitungen zeigte sich, dass das erhaltene Imin **339** sehr hydrolyseempfindlich ist und sofort bei Kontakt mit Wasser das entsprechende Keton mit einem Diastereomerenverhältnis von >97:3 (*trans/cis*) erhalten wird.

**Tabelle 34:** Halogenierung von **228** und anschließende Hydrolyse zu **340**, **341** bzw. **342**.



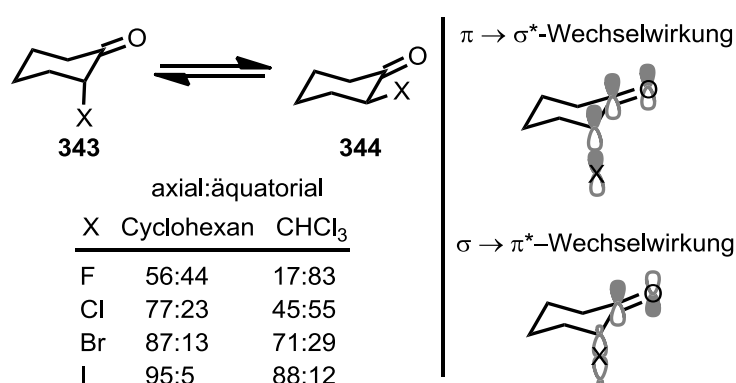
Eintrag	NXS	T/t [°C]/[h]	Produkt	Ausbeute [%]
1	NCS	0/4 → RT/16	<b>340</b>	48
2	NBS	0/4	<b>341</b>	74
3	NIS	0/3	<b>342</b>	55 <sup>[a]</sup>

[a] Nach Säulenchromatographie an Silica wurden aus dem <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum ein Verhältnis *cis/trans* von 24:31 bestimmt.

Im Fall des iodierten Ketons **342** wurde nach Säulenchromatographie an Silica ein Diastereomerenverhältnis von 44:56 (*trans/cis*) beobachtet. Ähnliche Beobachtungen machten

auch Alexakis und Mitarbeiter in Untersuchungen zur asymmetrischen Kupfer-katalysierten 1,4-Addition an  $\alpha$ -Halogenenone. Das iodierte Keton wurde nach einer sauren Aufarbeitung hauptsächlich in der *cis*-Konfiguration erhalten, wohingegen die  $\alpha$ -Brom- und  $\alpha$ -Chlorketone diesem Trend nicht folgten und nach der sauren Aufarbeitung in der *trans*-Konfiguration erhalten wurden.<sup>[119]</sup>

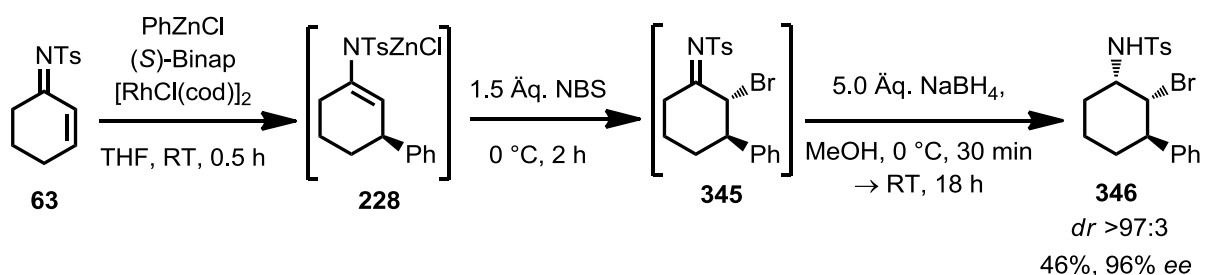
Dieser  $\alpha$ -Halogeneffekt ist das Ergebnis aus dipolaren und stereoelektronischen Effekten. Die Bindungsdipolmomente von C,O- und C,X-Bindung heben sich bei einem axialen Halogenatom teilweise auf, wohingegen sie additiv für äquatoriale Halogenatome sind. Die Konformation mit dem kleineren Gesamtdipolmoment ist favorisiert in Lösungsmitteln mit geringerer Dielektrizitätskonstante, sodass in diesen Lösungsmitteln eine axiale Konfiguration immer bevorzugt ist (Schema 111). Zudem steht bei dem  $\alpha$ -Halogenketon **343** die Kohlenstoff-Halogen-Bindung nahezu senkrecht zur Ebene der Carbonylgruppe. Dies erlaubt Wechselwirkungen zwischen den  $\pi$ -Orbitalen der Carbonylgruppe und den  $\sigma$ -Orbitalen der Kohlenstoff-Halogen-Bindung. Diese  $\sigma$ - $\pi$ -Delokalisierung ist nicht möglich, wenn das Halogenatom äquatorial steht, da die Kohlenstoff-Halogen-Bindung dann in etwa in der Knotenebene der Carbonylgruppe liegt. Die axiale Vorzugskonformation von Halogenen in der  $\alpha$ -Position erhöht sich in der Ordnung  $F < Cl < Br < I$  und spiegelt somit die erhöhten sterischen und elektronischen Abstoßungen der größeren Halogene, wenn sie in äquatorialer Position angeordnet sind, mit der Carbonylgruppe wieder. Somit befindet sich das Iodatom trotz der 1,3-diaxialen Wechselwirkungen bevorzugt in axialer Position und steht damit im Kontrast zur allgemeinen Kenntnis, dass größere Substituenten aufgrund 1,3-diaxialer Wechselwirkungen bevorzugt in äquatorialer Position angeordnet sind.<sup>[255]</sup>



**Schema 111:** Vorzugskonformation von  $\alpha$ -Halogenketonen in Cyclohexan und Chloroform.<sup>[255a]</sup>

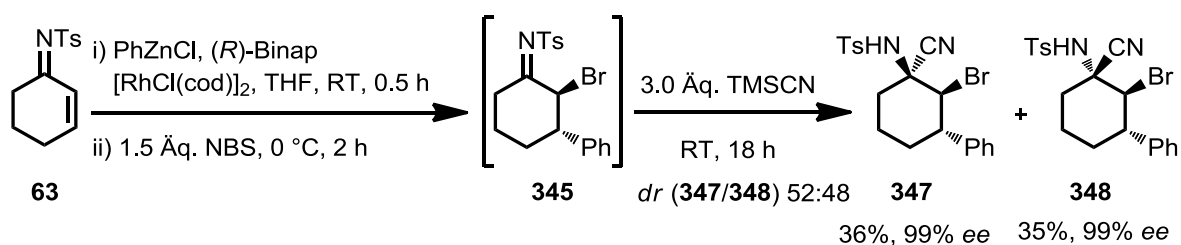
Nach den Optimierungsversuchen zur Bromierung von **228** sollte das Imin **345** in einer weiteren Reaktion direkt umgesetzt werden, um die Hydrolyse zu dem Keton **341** zu

vermeiden. Nach der Bromierung von **228** wurde das Lösungsmittel entfernt, das Imin **345** mit Methanol versetzt und anschließend Natriumborhydrid als Reduktionsmittel hinzugegeben. Das Produkt **346** konnte als einziges Diastereomer in 46% Ausbeute erhalten werden (Schema 112). Anteilig kam es während der Reaktion zur Hydrolyse, sodass nach der Reduktion 10% des bromierten Alkohols mit identischer Konfiguration erhalten wurde.



In einem weiteren Versuch konnte gezeigt werden, dass das Tetrahydrofuran aus der Reaktion nicht entfernt werden musste, sondern das Produkt durch die zusätzliche Zugabe von Methanol in ähnlich moderater Ausbeute erhalten werden konnte (44%). Die Noyori-Transferhydrierung zur Reduktion des Imins **345** führte zu keinem Umsatz, sodass nach der Aufarbeitung das hydrolysierte Produkt **341** in quantitativer Ausbeute isoliert wurde.

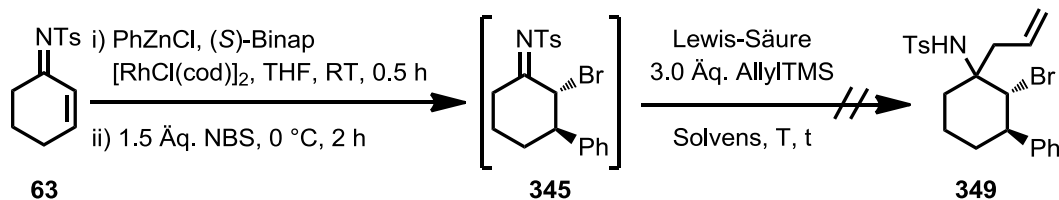
Eine weitere Möglichkeit, das erhaltene Imin in ein isolierbares Produkt zu überführen, ist die 1,2-Addition von Trimethylsilylcyanid (Strecker-Reaktion). Die  $\alpha$ -tertiären Amide **347** und **348** wurden so in 36% bzw. 35% Ausbeute mit exzellentem Enantiomerenüberschuss (99%) erhalten (Schema 113). Die Strecker-Reaktion mit Organokatalysatoren, Metallkatalysatoren, Lewis-Säuren oder andere Cyanidquellen könnte untersucht werden, um die Diastereoselektivität zu erhöhen.<sup>[256]</sup>



Die analoge Reaktion mit Allyltrimethylsilan zur Allylierung in 1-Position führte in Tetrahydrofuran auch nach 18 Stunden zu keinem Umsatz (Tabelle 35, Eintrag 1). Die erneute Durchführung, welche nach dem Einkonzentrieren und Lösen in Dichlormethan durch-

geführte wurde, lieferte nach 17 Stunden 10-20% Umsatz (Eintrag 2). Die Zugabe einer Lewis-Säure führte innerhalb von vier Stunden zur Zersetzung des Imins **345** (Eintrag 3).

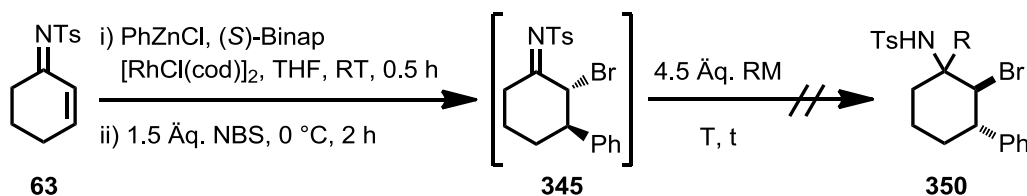
**Tabelle 35:** Untersuchungen zur Allylierung Imins **345**.



Eintrag	Solvens	Lewis-Säure	T [°C]	t [h]	Ergebnis
1	THF		RT	18	kein Umsatz
2	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-	RT	17	10-20% Umsatz
3		1.1 Äq. BF <sub>3</sub> · Et <sub>2</sub> O	0	4	Zersetzung

Neben den bisher gezeigten Umsetzungen des Imins **345** sollte die 1,2-Addition verschiedener Metallorganyle untersucht werden. Durch die Zugabe von 4.5 Äquivalenten Methyllithium entsteht vermutlich durch das in der Reaktionslösung enthaltene Zinkchlorid das sehr reaktive Triorganozinkat.<sup>[246]</sup>

**Tabelle 36:** Untersuchungen zur 1,2-Addition an das Imin **345**, welches nach der Rhodium-katalysierten 1,4-Addition und anschließender Bromierung mit NBS erhalten wurde.



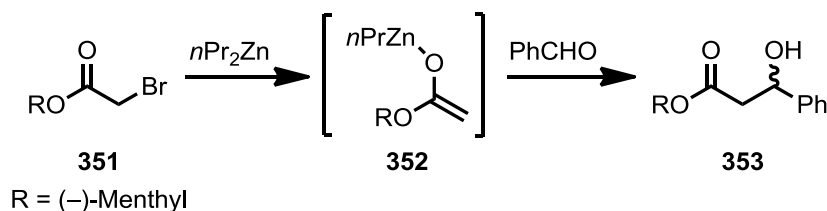
Eintrag	RM	T [°C]	t [h]	Ergebnis
1	MeLi	-78	18	langsame Zersetzung
2	+1.5 Äq. MeLi	-78	22	Zersetzung
3	Et <sub>2</sub> Zn	-78	2	Metall-Halogen-Austausch
4	PhMgBr	-78	42	kein Umsatz
5	PhMgBr	0	27	Metall-Halogen-Austausch
6 <sup>[a]</sup>	PhMgBr	-78	15	Zersetzung

[a] Reaktion wurde in Toluol durchgeführt.

Nach 18 Stunden konnte keine Produktbildung, allerdings eine langsame Zersetzung beobachtet werden (Tabelle 36, Eintrag 1). Durch die weitere Zugabe von 1.5 Äquivalenten

Methylolithium sollte im Gleichgewicht das reaktivere Tetraorganozinkat  $\text{Me}_4\text{ZnLi}_2$  entstehen.<sup>[246]</sup> Hierbei konnte allerdings keine 1,2-Addition, sondern lediglich die Zersetzung des Imins **345** beobachtet werden (Eintrag 2). Die Umsetzung mit Diethylzink bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  führte innerhalb von zwei Stunden zu einem Zink-Halogen-Austausch, sodass nach der Aufarbeitung das Enamid **64a** erhalten wurde (Eintrag 3). Die Umsetzung mit Phenylmagnesiumbromid führte bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  zu keinem Umsatz und bei  $0\text{ }^\circ\text{C}$  zu einem Metall-Halogen-Austausch und Hydrolyse des Enamids **64a**, sodass neben unbekannten Zersetzungsprodukten 3-Phenylcyclohexanon (**11**) erhalten wurde (Einträge 4 und 5).

Diese Art des Metall-Halogen-Austausches wurde bereits 1987 von Heathcock et al. an dem  $\alpha$ -halogenierten Carbonsäureester untersucht, um die erhaltenen Zinkenolate in einer Aldol-Reaktion weiter umzusetzen (Schema 114).<sup>[257]</sup>

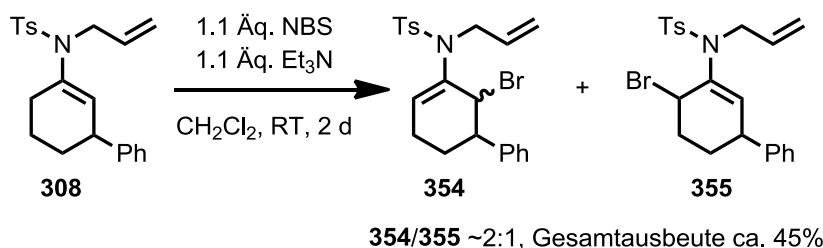


**Schema 114:**  $\alpha$ -Halogen austausch durch  $n\text{Pr}_2\text{Zn}$  und anschließender Umsetzung mit einem Aldehyd.<sup>[257]</sup>

Durch die Zugabe der verwendeten Metallorganyle findet vermutlich in allen Fällen eine Transmetallierung auf Zink statt.<sup>[258]</sup> Daher wurden die Zinksalze durch die Verwendung von Toluol als Solvens ausgefällt, die überstehende Lösung überführt und anschließend Phenylmagnesiumbromid bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  hinzugegeben. Nach 15 Stunden wurden jedoch nur Zersetzungsprodukte erhalten (Eintrag 6). Weitere Untersuchungen könnten unter Verwendung von Alkenylgrignardreagenzien oder auch durch die Zugabe von Organo-cer(III)reagenzien stattfinden. Diese Methoden sind bereits an  $\alpha$ -Halogenketonen bekannt und führen zu guten Ausbeuten der 1,2-Additionsprodukte.<sup>[259]</sup> Das Problem des Metall-Halogen-Austausches könnte zudem durch die Umsetzung mit einem fluorierten Imin gelöst werden.

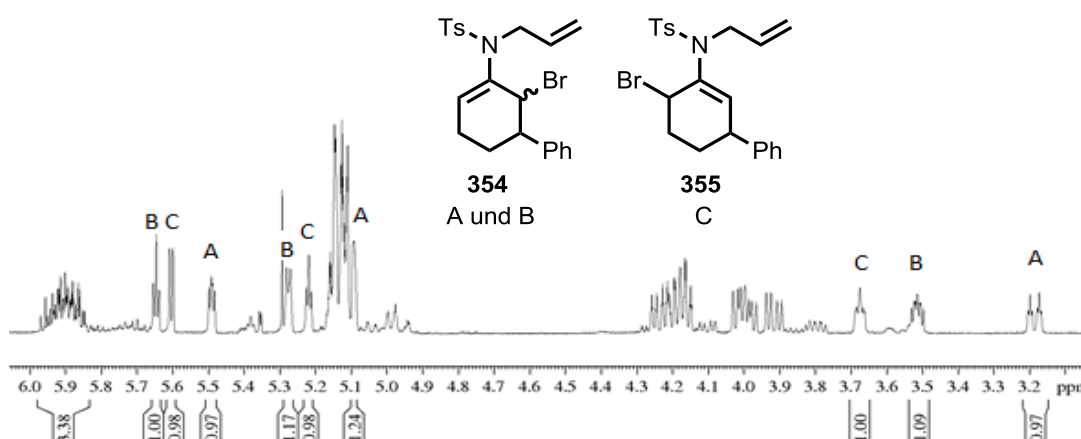
Die Umsetzung des allylierten Enamids **308** mit *N*-Bromsuccinimid führte zu keiner hohen Regioselektivität, wodurch **354** und **355** entstanden (Schema 115). Um die Selektivität zu steigern, wurde die Reaktion bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  durchgeführt, wobei innerhalb von 18 Stunden kein Umsatz beobachtet wurde. Ein NMR-Experiment ohne Triethylamin zeigte eine geringere Regioselektivität (**354:355** 4:3). Diese geringe Regioselektivität unter den in Schema 115 angegebenen Reaktionsbedingungen ist bereits von den entsprechenden Silylenolether bekannt.<sup>[260]</sup> Eine mehrfache Halogenierung konnte im Vergleich zur Literatur nicht

beobachtet werden.<sup>[261]</sup> Aufgrund der geringen Regioselektivität wurden die Untersuchungen zu dieser Reaktion an dieser Stelle eingestellt.



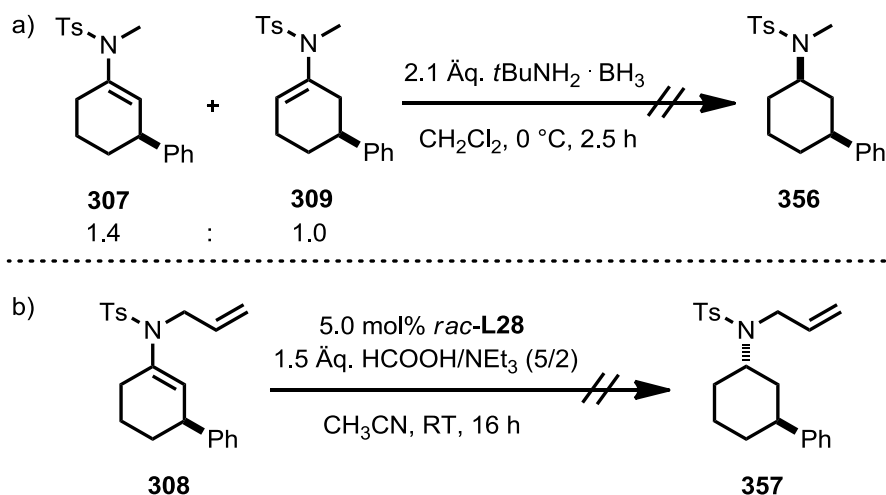
**Schema 115:** Umsetzung des Enamids **308** mit *N*-Bromsuccinimid.

Das Produkt **354** liegt sowohl in der *cis*- als auch in der *trans*-Konfiguration (ca. 1:1) vor. Aufgrund der Komplexität des NMR-Spektrums (Abbildung 15) und einem nicht eindeutigen NOESY kann eine eindeutige relative Zuordnung zu dem *cis*- und dem *trans*-konfigurierten Produkts **354** nicht getroffen werden.



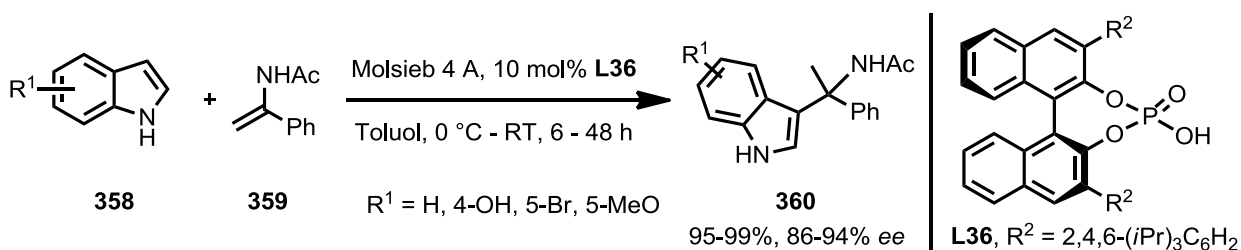
**Abbildung 15:** <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von *cis*-**354**, *trans*-**354** und **355**.

Um die Reaktivität der disubstituierten Enamide **307**, **309** und **308** in der Reduktion zu untersuchen, wurden diese sowohl mit *tert*-Butylamin-Boran-Komplex als auch in der Noyori-Transferhydrierung eingesetzt. Hierbei kam es allerdings zu keinem Umsatz, sodass die Enamide **307**, **309** und **308** zurückerhalten wurden (Schema 116).



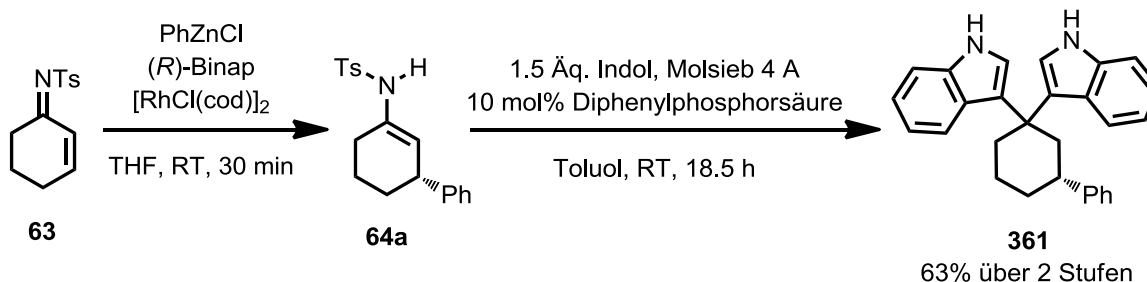
**Schema 116:** Untersuchungen zur Reduktion der Enamide **307**, **309** und **308**.

Zhou et al. zeigten 2007 die Friedel-Crafts-Reaktion von Enamid **359** an Indol (**358**).<sup>[262]</sup> Die Brønsted-Säure **L36** ermöglichte den Aufbau eines quartären Stereozentrums in sehr guten Ausbeuten mit hohen Enantiomerenüberschuss (Schema 117). Auch die Umsetzung anderer Arylenamide wurde untersucht, wobei weder elektronenreiche noch elektronenarme Aromaten einen signifikanten Einfluss auf die Ausbeute und die Enantioselectivität zeigten.



**Schema 117:** Asymmetrische Friedel-Crafts-Reaktion von Zhou et al.<sup>[262]</sup>

In den eigenen Arbeiten mit Diphenylphosphorsäure als Brønsted-Säure wurde das Produkt **361** in 63% Ausbeute erhalten. Die Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie zeigte eine “Spot-to-Spot-Reaktion”; dies deutet darauf hin, dass die 2. Addition schneller stattfindet als die Erste.



**Schema 118:** Friedel-Crafts-Reaktion von Indol und dem Enamid **64a**.



In Kapitel vier dieser Dissertation wurden erste Untersuchungen zur Reaktivität des nach der 1,4-Addition erhaltenen ambidenten Enamids **64a** bzw. des Zink-Aza-Enolats **228** unternommen. Zunächst wurde die Alkylierung des nach der 1,4-Addition erhaltenen Enamids **64a** sowohl durch die Deprotonierung mit verschiedenen Basen sowie durch die direkte Umsetzung des Zink-Aza-Enolats **228** in einer Eintopfreaktion untersucht. Es wurde gezeigt, dass die reversible Base Kaliumcarbonat nicht geeignet ist, da es durch diese zusätzlich zu einer Isomerisierung des Enamids kam, wodurch die Regioisomere **307** und **309** in moderaten Ausbeuten (jeweils 34%) erhalten wurden. Durch die Verwendung von *n*-Butyllithium als irreversibler Base wurde das Produkt **308** in moderaten Ausbeuten (50-59%) isoliert. In einer Eintopfreaktion gelang die Umsetzung des Zink-Aza-Enolats **228** mit Allylbromid in Gegenwart von *N,N*-Dimethylpropylenharnstoff in 88% Ausbeute. Die Überführung des Zink-Aza-Enolats **228** in ein Tetrazinkat durch Zugabe von 3.0 Äquivalenten *n*-Butyllithium führte im Vergleich zum Zink-Aza-Enolat **228** nicht zu einer höheren Ausbeute, sodass das allylierte Produkt **308** in 70% Ausbeute erhalten wurde. Die Umsetzung des Zink-Aza-Enolats **228** wurde anschließend in Gegenwart von *N,N*-Dimethylpropylenharnstoff mit verschiedenen Elektrophilen untersucht. Die Allylamide **318** und **319** konnten in lediglich moderaten Ausbeuten (65% und 44%) erhalten werden. Die Propargylierung, die Methylierung und die Benzylierung gelangen ebenfalls in moderaten bis guten Ausbeuten (53%, 54%, 86%). Die Darstellung des allylierten Enamids **308** durch eine Tsuji-Trost-Reaktion des Zink-Aza-Enolats **228** mit Allylacetat war hingegen nicht zielführend. Weiterhin wurde gezeigt, dass das Zink-Aza-Enolat **228** bei der Umsetzung mit einem Aldehyd mit und ohne *N,N*-Dimethylpropylenharnstoff nicht zum gewünschten Additionsprodukt reagiert. Das Zink-Aza-Enolat **228** konnte unter den in Kapitel III verwendeten Bedingungen in das Boc-geschützte Enamid **323** überführt werden (65%, 99% *ee*), wohingegen es keine Reaktivität gegenüber Diallylcarbonat oder dem Michael-Akzeptor Methylacrylat zeigte. Auch in einer Chan-Lam-Kupplung wurde keine Bildung des Produkts **327** beobachtet. Gegenüber einer elektrophilen Cyanierung zeigte das Zink-Aza-Enolat **228** eine mäßige Reaktivität, sodass 40% des Produkts **336** erhalten wurden. Die Reaktivität gegenüber *N*-Halogensuccinimiden war im Gegensatz zur Umsetzung mit Selectfluor<sup>®</sup> hoch, sodass nach der Aufarbeitung die Ketone **340-342** in moderaten bis guten Ausbeuten (48-74%) und exzellentem Diastereomerenüberschuss [*dr* (*trans/cis*) >97:3] erhalten wurden. Das iodierte Keton **342** zeigte allerdings eine säurekatalysierte Isomerisierung zum bevorzugten Produkt *cis*-**342**. Das sehr hydrolyseempfindliche Imin **345** wurde in einer Eintopfreaktion mit Natriumborhydrid mit exzellentem Diastereomeren- und Enantiomerenüberschuss [*dr* (1*S*,2*R*,3*R*)/(1*R*,2*R*,3*R*) >97:3,

96% *ee*, 46% Ausbeute) reduziert. Eine weitere Umsetzung zum Aufbau von drei Stereozentren in einer Eintopfreaktion gelang durch die Umsetzung von **228** mit *N*-Bromsuccinimid und nachfolgender Strecker-Reaktion. Die  $\alpha$ -tertiären Amide werden mit geringer Diastereoselektivität, aber exzellentem Enantiomerenüberschuss gebildet (*dr* **347/348** 52:48, 99% *ee*, 36% **347**, 35% **348**). Weitere Untersuchungen zur Verbesserung der Diastereoselektivität sollten mittels Organokatalysatoren, Lewis-Säuren oder anderen Cyanidquellen erfolgen. Die analoge Umsetzung mit Allyltrimethylsilan führte ohne Lewis-Säure zu keinem Umsatz und mit  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  zu Zersetzungsprodukten. Die Umsetzung des halogenierten Imins **345** mit einem Metallorganyl wurde nicht erfolgreich abgeschlossen. Das Hauptproblem besteht vermutlich in der Anwesenheit der Zinksalze, die durch die Rhodium-katalysierte 1,4-Addition in der Lösung enthalten sind. Bei der Zugabe des Metallorganyls fand vermutlich eine Transmetallierung auf Zink statt, wobei die sehr reaktiven Zinkate zur Bildung von Zersetzungsprodukten oder zu einem Metall-Halogen-Austausch führten. Die Reduktion des methylierten Enamids **307** und **309** mit dem *tert*-Butylamin-Boran-Komplex, sowie die Noyori-Transferhydrierung des allylierten Enamids **309** führten zu keinem Umsatz. Die nukleophile Addition von Indol in Gegenwart einer Brønsted-Säure hingegen führte in 63% Ausbeute zum zweifachen Additionsprodukt **361**.

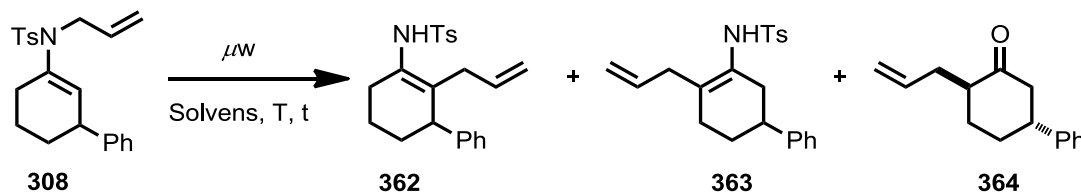
## V. Aza-Claisen-Umlagerung

Claisen entdeckte die nach ihm benannte Namensreaktion 1912,<sup>[263]</sup> sie ist die Heteroatom-Variante der Cope-Umlagerung und beschäftigte seitdem zahlreiche Generationen an organischen Chemikern.<sup>[264]</sup> Dieses sehr wichtige Werkzeug zur stereoselektiven Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungsknüpfung wurde bereits bei vielen Naturstoffsynthesen als Schlüsselschritt eingesetzt. Die Claisen-Umlagerung ist eine unimolekulare Reaktion und damit konzentrationsunabhängig. Allerdings kann wegen des Heteroatoms eine Koordinierung mit einer Lewis-Säure stattfinden, wodurch hohe Enantioselektivitäten erreicht werden können. Die Aza-Claisen-Umlagerung ist nicht vollständig irreversibel und benötigt meistens höhere Reaktionstemperaturen als die Claisen-Umlagerung. Neben Untersuchungen zu verschiedenen Lewis-Säuren gibt es zahlreiche Untersuchungen zur Verwendung von Katalysatoren, wie z.B. Brønsted-Säuren, Palladium-, Gold- oder Rutheniumkatalysatoren.<sup>[264]</sup> Die Durchführung von mikrowellenunterstützten Synthesen in der organischen Chemie hat in den letzten Jahren an Bedeutung gewonnen. Dies findet nicht nur bei der Claisen-Umlagerung Anwendung, sondern auch bei Kreuzkupplungsreaktionen, allylischen Alkylierungen, Mitsunobu-Reaktionen, Oxidationen, Cycloadditionen oder Synthesen von Heterocyclen, um an dieser Stelle nur einige Beispiele zu nennen.<sup>[265]</sup> Durch Mikrowellenbestrahlung werden die Reaktionszeiten im Vergleich zum konventionellen Erhitzen deutlich verkürzt, wodurch die Ausbeute erhöht werden kann. Die Claisen-Umlagerung wird sowohl mit, als auch ohne Solvens durchgeführt. Allerdings sind polare Solventien vorteilhaft, da diese die Mikrowellenstrahlung besser absorbieren.<sup>[266]</sup>

Die Untersuchungen zur Aza-Claisen-Umlagerung des Enamids **308** wurde daher unter Mikrowellenbestrahlung sowohl ohne Solvens wie in Solventien mit unterschiedlicher Polarität durchgeführt. Die Umsetzung ohne Solvens ergab ausschließlich Produkt **364** in 32% Ausbeute (Tabelle 37, Eintrag 1). Das Produkt **364** entsteht entweder durch die Hydrolyse während der Reaktion oder während der <sup>1</sup>H-NMR-Analyse. Die Verwendung von Toluol führte bei verschiedenen Temperaturen ausschließlich zur Isomerisierung des Enamids **308** (Eintrag 2). In *N,N*-Dimethylformamid konnte das Umlagerungsprodukt **362** in 38% Ausbeute erhalten werden (Eintrag 3). Trotz sorgfältiger Analytik konnte hier – wie auch in Eintrag 1 – nicht sicher ausgeschlossen werden, dass sich jeweils auch das andere Regioisomer gebildet hat. Sowohl in *N,N*-Dimethylacetamid als auch in *N,N*-Dimethylanilin wurden das Produkt **362** als auch das isomerisierte und umgelagerte Produkt **363** in jeweils

moderaten Ausbeuten erhalten (Einträge 4 und 5). In den Solventien Nitrobenzol und 1,2-Dichlorbenzol wurden 13-18% **362**, 15-18% **363** und 26-30% **364** isoliert.

**Tabelle 37:** Untersuchungen zur Aza-Claisen-Umlagerung des allylierten Enamids **308**.



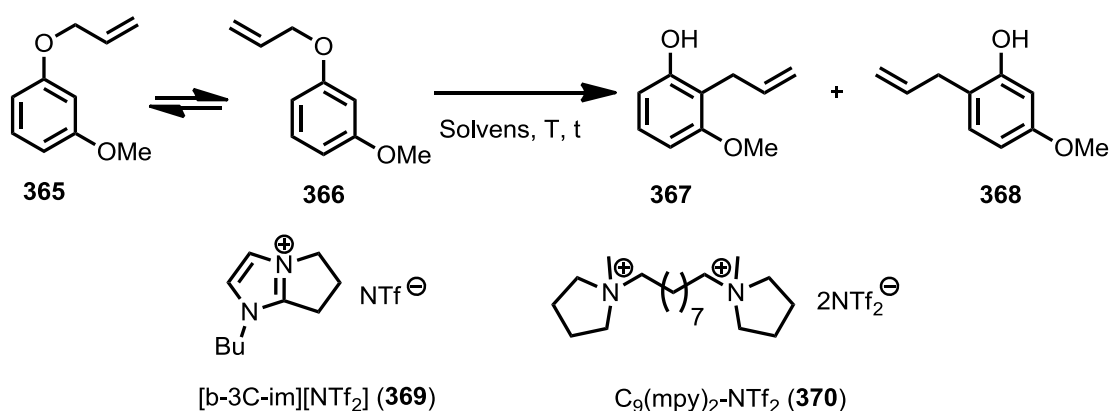
Eintrag	Solvens	T [°C]	t [min]	Ausbeute <b>362</b> [%]	Ausbeute <b>363</b> [%]	Ausbeute <b>364</b> [%]
1	-	200	60	-	-	32 <sup>[a]</sup>
2 <sup>[b]</sup>	Toluol	130 → 170	180	-	-	-
3	<i>N,N</i> -Dimethylformamid	200	30	38 <sup>[a]</sup>		
4	<i>N,N</i> -Dimethylacetamid	185	120	23 <sup>[c]</sup>	21 <sup>[c]</sup>	-
5	Dimethylanilin	215	60	28 <sup>[a]</sup>	18 <sup>[a]</sup>	-
6	1,2-Dichlorbenzol	200	120	13 <sup>[c]</sup>	15 <sup>[c]</sup>	30
7	Nitrobenzol	230	30	18	18	26

[a] Bestimmt über <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie mit Anisol oder Diphenylmethan als interner Standard. — [b] 28% Startmaterial **308** und 31% isomerisiertes Enamin **310** wurden erhalten. — [c] Bestimmt aus dem <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum nach Säulenchromatographie an Silica.

Die Regioselektivität der Claisen-Umlagerung von Allylphenylethern ist bereits sehr ausführlich in der Literatur beschrieben worden,<sup>[267]</sup> wobei ein Einfluss von Substituenten in 3-Positionen beobachtet werden konnte. Wenn der Substituent elektronenziehend ist, findet bevorzugt eine Umlagerung zu **367** statt und bei elektronenschiebenden Substituenten zu **368**.<sup>[267a]</sup> Hinzu wurde ein Lösungsmiteleinfluss beobachtet, durch welchen die Produktbildung in die eine oder andere Richtung leicht verschoben werden konnte (Tabelle 38). Die Vorhersage der Regioselektivität ist bis heute allerdings schwierig. Zahlreiche Berechnungen zur Claisen-Umlagerung zeigten, dass ein Zusammenhang zwischen den Konformeren **365** und **366** und der bevorzugten Produktbildung besteht. Hauptsächlich wird diese Regioselektivität jedoch von elektronischen Effekten des *meta*-Substituenten beeinflusst, welche die Stabilität der Konformere, der Übergangszustände und der Endprodukte stark beeinflussen. Die Produktbildung kann nur vollständig regioselektiv erfolgen, wenn diese sowohl thermisch

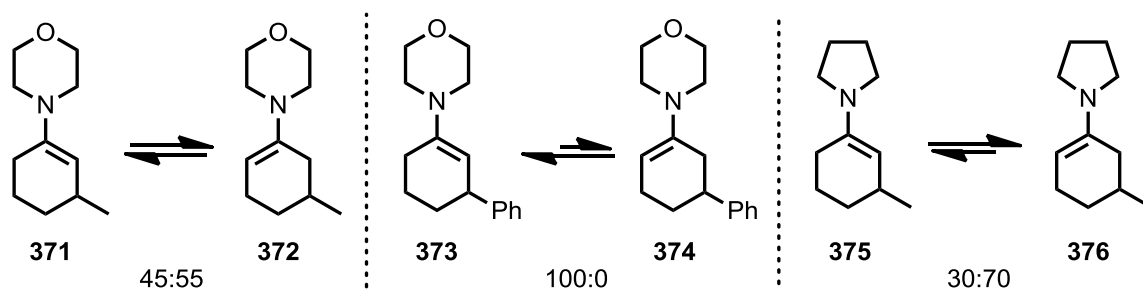
sowie kinetisch bevorzugt ist.<sup>[268]</sup> Diese Beeinflussung der Regioselektivität durch Substituenten in 3-Position ist ebenfalls für die aromatische Aza-Claisen-Umlagerung bekannt, allerdings wurde diese bisher deutlich weniger untersucht.<sup>[266b, 269]</sup> Der Einfluss auf die Regioselektivität in der aliphatischen Claisen-Umlagerung durch Substituenten in 3-Position wurde bisher nicht beschrieben, allerdings lassen die Ergebnisse, die in der eigenen Arbeit erzielt wurden, auf einen geringen Einfluss des Lösungsmittels schließen.

**Tabelle 38:** Solvensabhängigkeit der Claisen-Umlagerung.<sup>[267]</sup>



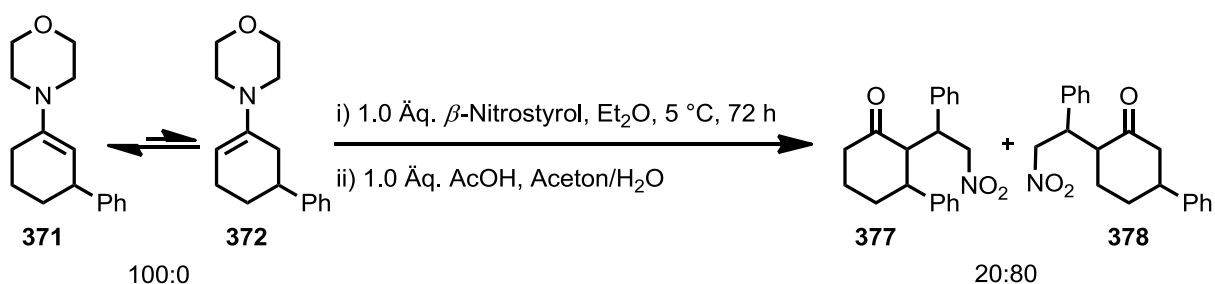
Eintrag	Solvens	T [°C]	t [min]	<b>367:368</b>	Gesamtausbeute [%]
1	neat	220	90	1:2	86
2	DMF	220	240	2:1	80
3	[b-3C-im][NTf <sub>2</sub> ] ( <b>369</b> )	250 ( $\mu$ w)	120	3.5:1	71
4	C <sub>9</sub> (mpy) <sub>2</sub> -NTf <sub>2</sub> ( <b>370</b> )	250	10	1:2.4	34

Bei aliphatischen Enamiden muss für eine Bildung von **363** bzw. **364** zunächst eine Isomerisierung des Enamids erfolgen. Eine Zusammenfassung über die Struktur und Reaktivität von Enaminen finden Sie in dem Übersichtsartikel von Hickmott.<sup>[270]</sup> Während das vom 3-Methylcyclohexanon abgeleitete Enamin **371** aufgrund der 1,2-Allylspannung zwischen der Methylgruppe und dem C-2-Proton eher als Isomer **372** vorliegt, folgen andere 3-substituierte Cyclohexenylamine nicht diesem Trend (Schema 119, vgl. **371** und **372** mit **373** und **374**).<sup>[271]</sup> Zusätzlich variiert die Isomerenverteilung mit dem verwendeten Amin. Das Pyrrolidinenamin von 3-Methylcyclohexanon **375** bzw. **376** liegt im Vergleich zu **371** bzw. **372** nur noch in einem 30:70 Verhältnis vor.<sup>[272]</sup>



**Schema 119:** Isomerenverteilung verschiedener 3-substituierter Enamine.<sup>[271-272]</sup>

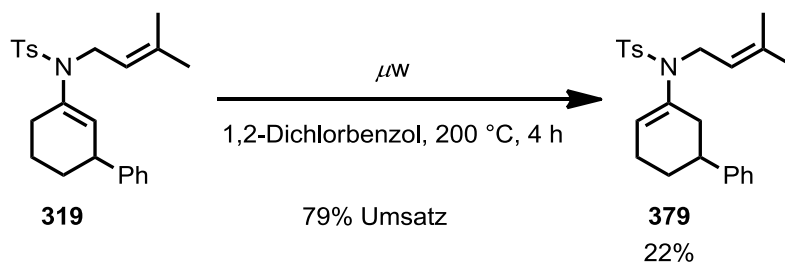
Bei Umsetzung mit  $\beta$ -Nitrostyrol unter nicht isomerisierenden Bedingungen, also unter Ausschluss von thermischen, basischen oder sauren Bedingungen, entstehen die Produkt **377** und **378** in einem Verhältnis von 20:80, obwohl zu 100% das Enamin **371** vorliegt (Schema 120).<sup>[271, 273]</sup> Diese Produktverteilung lässt sich nur durch eine Isomerisierung des Enamins **371** vor der Reaktion erklären. Grund hierfür ist das Curtin-Hammett-Prinzip, nach dem bei einer chemischen Reaktion die Lage eines vorgelagerten schnellen Gleichgewichts die Bildung des Produkts nicht beeinflusst, diese hängt ausschließlich von der freien Energie des Übergangszustandes ab.



**Schema 120:** Umsetzung des Enamins **371** mit  $\beta$ -Nitrostyrol.<sup>[271, 273]</sup>

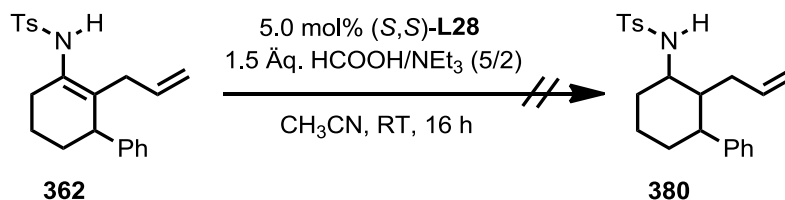
Zusammenfassend kann aus diesen Ergebnissen geschlossen werden, dass eine theoretische Berechnung bezüglich der energetischen Lagen der Übergangszustände, sowie der Produkte **362** und **363** sinnvoll wäre, um zu klären, ob das Enamid **308** durch eine Aza-Claisen-Umlagerung regioselektiv in das Produkt **362** oder **363** überführt werden kann.

Die Methylgruppen in 3-Position des Allylrests von **319** sollten die Aza-Claisen-Umlagerung begünstigen,<sup>[264b]</sup> weshalb auch die Umlagerung des Enamids **319** untersucht wurde. Als Solvens wurde 1,2-Dichlorbenzol gewählt, da dieses die besten Ergebnisse am Enamid **308** lieferte. Hierbei wurden nach vier Stunden sowohl 21% Startmaterial **319** sowie 22% des isomerisierten Enamids **379** isoliert (Schema 121). Neben Zersetzungsprodukten konnte allerdings kein Umlagerungsprodukt erhalten werden.



**Schema 121:** Versuchte Aza-Claisen-Umlagerung des Enamids **319** in 1,2-Dichlorbenzol.

Die isolierten Umlagerungsprodukte **362** und **363** sind nicht stabil und zersetzten sich bereits nach zwei Wochen bei  $-20\text{ }^\circ\text{C}$ . Das Umlagerungsprodukt **362** sollte daher mittels Noyori-Transferhydrierung in das Produkt **380** überführt werden, um so eventuell die Stabilität zu erhöhen. Unter den in Schema 122 beschriebenen Bedingungen kam es jedoch zu keinem Umsatz von **362**.



**Schema 122:** Die Noyori-Transferhydrierung führte zu keinem Umsatz des Enamids **362**.

Im Rahmen dieser Dissertation wurde die mikrowellenunterstützte Aza-Claisen-Umlagerung des allylierten Enamids **308** untersucht. Es wurde gezeigt, dass ohne Solvens als einziges Produkt das Keton **364** und in *N,N*-Dimethylformamid das gewünschte Umlagerungsprodukt **362** erhalten wurde. Trotz sorgfältiger Analytik konnte nicht sicher ausgeschlossen werden, dass sich jeweils auch das andere Regioisomer gebildet hat. In anderen Solventien (siehe Tabelle 37) wurde keine regioselektive Produktbildung beobachtet. Das Regioisomer **363** wurde aus dem zuvor isomerisierten Enamid **310** gebildet. Der Grund könnte in der ähnlichen energetischen Lage der Übergangszustände sowie der Produkte **362** und **363** zu finden sein, was durch theoretische Berechnungen zu klären wäre. Eine weitere Schwierigkeit liegt darin, dass die Umlagerungsprodukte nicht sehr stabil sind. Während die isolierten Produkte sich in zwei Wochen bei  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  zersetzten, waren die Rohprodukte bereits über Nacht zersetzt. Diese geringe Stabilität der Produkte könnte zudem die geringen Gesamtausbeuten dieser Reaktion erklären. Die Umlagerungsprodukte müssten somit z.B. in einer Allylierung des Amidstickstoffs unmittelbar umgesetzt werden.

## D. Zusammenfassung und Ausblick

Am Ende dieser Dissertation befindet sich eine ausklappbare Übersicht über die in der Zusammenfassung diskutierten Verbindungen.

Im ersten Abschnitt dieser Arbeit wurde basierend auf der von S. Hirner entwickelten Methode zur Darstellung  $\alpha,\beta$ -ungesättigter *N*-Tosylketimine die Substratbreite erweitert. Auf diese Weise wurden die cyclischen Imine **104-108** in moderaten bis sehr guten Ausbeuten erhalten (49-91%). Dennoch wurde die Limitierung der Methode gezeigt: Bei einigen Umsetzungen kam es zur Aromatisierung (**120-122**), andere (**109** und **39**) führten hauptsächlich zu Zersetzungsprodukten und das vinyloge Säurechlorid ergab das Additions-Eliminierungsprodukt *N*-(3-Oxocyclohex-1-en-1-yl)-4-methylbenzolsulfonamid (**114**). Die acyclischen Imine **111** und **112** ließen sich mit der von S. Hirner entwickelten Methode nicht darstellen. Weiterhin konnten die acyclischen Imine **112** und **136** weder durch Kondensation mittels anderer Lewis-Säuren, noch durch eine Metallorganyladdition an ein Nitril **137** mit nachfolgender Umsetzung mit *para*-Tosylchlorid dargestellt werden. Die Umsetzung des entsprechenden Oxims mit *para*-Tosylcyanid nach einer Methode von Boger et al. sowie die Oxidation der Allylamine **150** und **151** mit Selendioxid führten ebenfalls nicht zur Bildung  $\alpha,\beta$ -ungesättigter Imine.

Einen möglichen Anknüpfungspunkt zur Synthese  $\alpha,\beta$ -ungesättigter acyclischer *N*-Tosylimine stellt die von Beller et al. vorgestellte Palladium-katalysierte Hydroaminierung von 1,3-Dienen oder Allylalkoholen zur Darstellung von Allylaminen dar.<sup>[274]</sup> Die anschließende Oxidation der Allylamine mit Selendioxid oder mit *N-tert*-Butylphenylsulfinimidoylchlorid (**153**) könnte zu  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Iminen führen.<sup>[137a]</sup>

Die Grundlage zur Rhodium-katalysierten 1,4-Addition von Arylnukleophilen bildeten die aus der eigenen Masterarbeit gewonnen Erkenntnisse. Im Rahmen dieser Dissertation wurde durch die Filtration über Aktivkohle des nach der 1,4-Addition erhaltenen Enamids **64a** die Rhodiumverbindungen abgetrennt und so eine Racemisierung verhindert, sodass nach anschließender Noyori-Transferhydrierung das Amid *trans*-**65** in guter Ausbeute und mit exzellentem Enantiomerenüberschuss erhalten wird (83%, 99% *ee*, Abbildung 16). Die selektive Darstellung des Amids *cis*-**65** gelang im Rahmen der Bachelorarbeit von L. Millbrodt, die im Kontext der vorliegenden Dissertation angefertigt wurde, durch Reduktion



mit dem *tert*-Butylamin-Boran-Komplex in 62% Ausbeute und 99% Enantiomerenüberschuss.<sup>[180]</sup>

Die Untersuchungen zur Substratbreite in der 1,4-Addition mit anschließender Hydrierung zeigten, dass die vom Cyclopent-2-enon und Cyclohex-2-enon abgeleiteten *N*-Tosylimine sehr unterschiedlich in ihrer Reaktivität sind. Während das 4,4-dimethylsubstituierte Imin **93** keine Reaktivität in der 1,4-Addition zeigte, konnte das entsprechende fünfgliedrige Imin **96** durch die Verwendung von Aluminiumorganylen und anschließende Reduktion mit Natriumborhydrid in 92% Ausbeute und mit 97% Enantiomerenüberschuss zum Zielprodukt **166** umgesetzt werden (Abbildung 16).

Die Rhodium-katalysierte 1,4-Addition an die  $\alpha',\alpha'$ -dimethylsubstituierten Imine **94** und **108** muss hingegen weiter untersucht werden. Im Gegensatz zum Imin **94**, welches in der 1,4-Addition keine reproduzierbaren Ergebnisse lieferte, zeigte das entsprechende fünfgliedrige Imin **108** eine hohe Reaktivität in der 1,4-Addition, wobei zahlreiche Nebenprodukte erhalten wurden. Die Hydrierung der beiden 1,4-Addukte führte ebenfalls zu sehr unterschiedlichen Ergebnissen. Das 1,4-Additionsprodukt **157** des sechsgliedrigen Imins **94** lieferte in der Noyori-Transferhydrierung *trans*-**159** mit hoher Diastereoselektivität [*dr* (*trans/cis*) >97:3, 21% Ausbeute über zwei Stufen, Abbildung 16]. Die Durchführung der 1,4-Addition mit (*S*)-Binap und die nachfolgende Reduktion mit dem *tert*-Butylamin-Boran-Komplex lieferte *cis*-**159** einmalig als Racemat in 62% Ausbeute (Abbildung 16). Im Gegensatz zum 1,4-Addukt **157** des Imins **94** zeigte das 1,4-Addukt des Imins **108** keine Reaktivität in der Noyori-Transferhydrierung. Darüber hinaus führten die Reduktionen mit Natriumborhydrid oder dem *tert*-Butylamin-Boran-Komplex zu keiner guten Diastereoselektivität [*dr* (*trans/cis*) 64:36 bzw. 71:29], sodass nach der 1,4-Addition und Reduktion im Falle des Imins **108** nur unbefriedigende Ergebnisse (Reduktion mit NaBH<sub>4</sub>: 7% *trans*-**167** und 4% *cis*-**167**; mit *t*BuNH<sub>2</sub> · BH<sub>3</sub> 12% *trans*-**167** und 5% *cis*-**167**) erhalten wurden (Abbildung 16).

Wie auch das in 2-Position methylsubstituierte Enon zeigte das entsprechende Imin **90** keine Reaktivität in der 1,4-Addition (Abbildung 16).

Der Aufbau eines quartären Stereozentrums mittels 1,4-Addition von Dimethylphenylaluminium an die 3-methylsubstituierten Cyclopent-2-enon- und Cyclohex-2-enon-basierten Imine **91** und **107** führte zu keinen zufriedenstellenden Ergebnissen und muss unter Verwendung weiterer Liganden erneut untersucht werden. Bei jeweils unvollständigem Umsatz in der 1,4-Addition wurde nach der Noyori-Transferhydrierung mit (*S,S*)-**L28** das Produkt **164** in 12% Ausbeute erhalten [*dr* (*trans/cis*) >97:3], wohingegen das fünfgliedrige Imin **107** nach

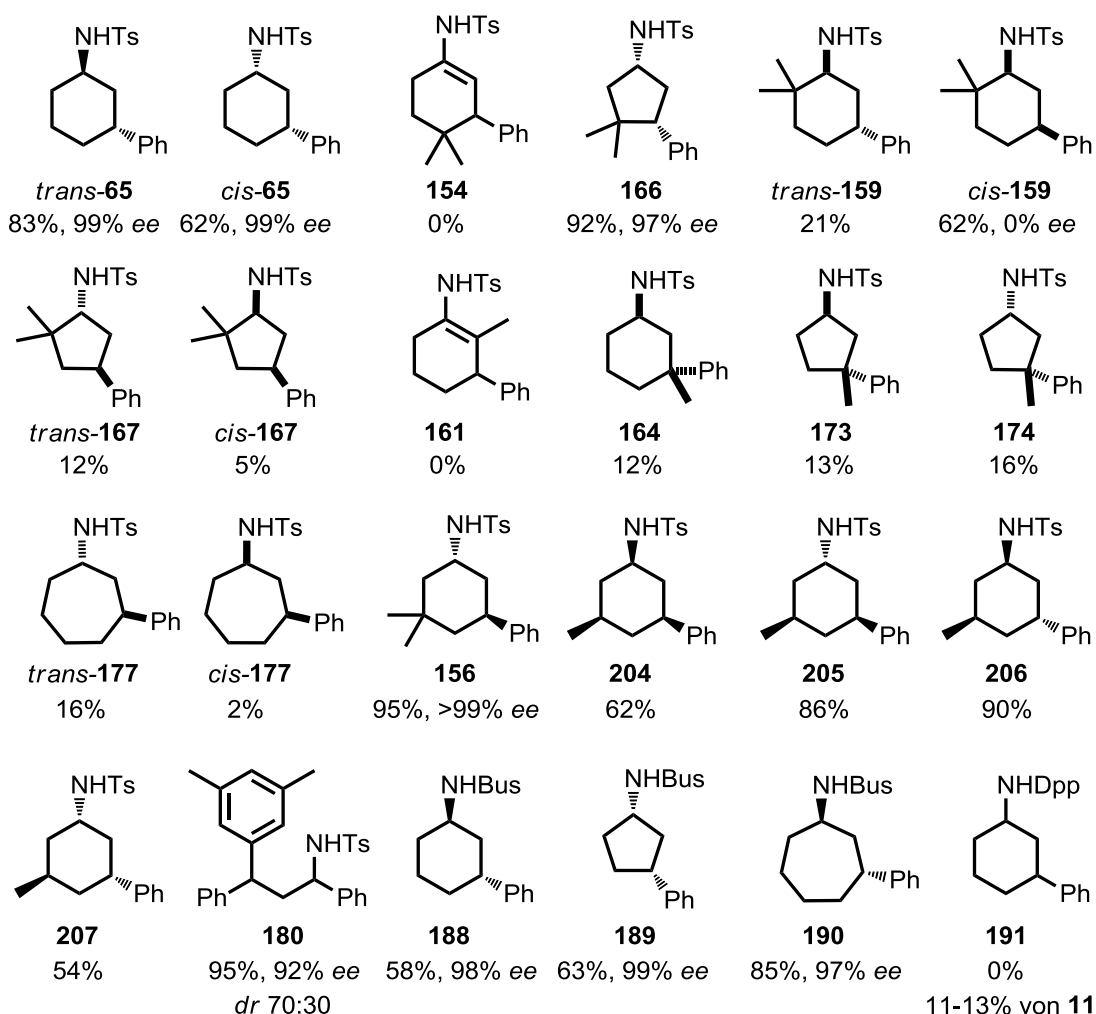
der 1,4-Addition und der Noyori-Transferhydrierung die Produkt **173** und **174** mit geringer Diastereoselektivität lieferte [*dr* (*trans/cis*) 50:50, 13% **173** und 16% **174**, Abbildung 16].

Das Cyclohept-2-enon-basierte *N*-Tosylimin lag als Gemisch des Imins **175** und des  $\beta,\gamma$ -ungesättigten Enamids **176** vor. Die erhoffte Isomerisierung des Enamids **176** zu **175** durch den Rhodiumkatalysator [RhCl(*rac*-Binap)]<sub>2</sub> während der 1,4-Addition gelang nicht, sodass nach der Reduktion mit Natriumborhydrid 13% *trans*-**177** und 4% *cis*-**177** bzw. nach der Noyori-Transferhydrierung 16% *trans*-**177** und 2% *cis*-**177** erhalten wurden (Abbildung 16).

Die 1,4-Addition an das 5,5-Dimethylcyclohex-2-enon-basierte *N*-Tosylimin **104** mit anschließender Reduktion mit **L28** führte zu sehr guten Ergebnissen (mit 1.0 mol% des dimeren Rhodium/Binap-Katalysators: 95% Ausbeute über zwei Stufen, >99% *ee*). Im Gegensatz zur Kupfer-katalysierten 1,4-Addition wurde durch die sehr hohe Katalysator-kontrolle des Rhodiumkomplexes am monosubstituierten Imin (*R*)-**92** vollständig das bereits vorhandene Stereozentrum übersteuert, sodass es möglich war, nach der entsprechenden Reduktion alle vier Stereoisomere **204-207** in 54-90% Ausbeute zu erhalten.

Die Untersuchungen am acyclischen Imin **61** zeigten, dass die 1,4-Addition und nachfolgende Noyori-Transferhydrierung mit (*R*)-Binap zu 95% Ausbeute des Diastereomerengemischs (*dr* 70:30; 92%/15% *ee*) führten, wohingegen mit (*S*)-Binap das Produkt **180** in lediglich 57% Ausbeute (*dr* 31:69, 1%/92% *ee*) erhalten wurde. Der Enantiomerenüberschuss in der 1,4-Addition mit dem Rhodium/Binap-Katalysator wurde nach der Hydrolyse des 1,4-Addukts zum Keton **181** auf 56% bestimmt. Die Untersuchungen zur Noyori-Transferhydrierung mit (*S,S*)-**L28** ergaben, dass der Enantiomerenüberschuss im Fall des Amids **185** bei 77% lag. Es gelang im Rahmen der vorliegenden Arbeit nicht, die absolute Konfiguration von **180** zu bestimmen.

Erfolgreiche Umsetzungen der *N*-Busylimine **89**, **98** und **99** ergaben nach der Noyori-Transferhydrierung die Amide **188-190** in guten bis sehr guten Ausbeuten und Enantiomerenüberschüssen (58-85% Ausbeute, 97-99% *ee*). Die Untersuchungen am *N*-Phosphinoylimin **101** führten zu keinen zufriedenstellenden Ergebnissen, da unter identischen Reaktionsbedingungen nach der Hydrolyse zum Keton **11** nicht reproduzierbare Ergebnisse erhalten wurden [11-13% Ausbeute von 3-Phenylcyclohexanon (**11**), 44-73% *ee*, Abbildung 16].



**Abbildung 16:** Übersicht über die Ausbeuten und Enantiomerenüberschüsse, die nach der 1,4-Addition und der Reduktion an den verschiedenen Substraten erzielt wurden.

Die Untersuchungen zu anderen Arylnukleophilen in der Rhodium-katalysierte 1,4-Addition an das Imin **63** zeigten, dass weder die Verwendung von Phenylboronsäure noch die des Titanats  $\text{PhTi}(\text{OiPr})_4\text{Li}$  an die sehr guten Ergebnisse, die mit Phenylzinkchlorid erzielt wurden, heranreichen. Die 1,4-Addition der Phenylboronsäure führte anteilig zur Hydrolyse des Enamids **64a**, sodass nach der Noyori-Transferhydrierung das Amid *trans*-**65** in nur 38% Ausbeute und mit 98% Enantiomerenüberschuss erhalten wurde. Weiterhin wurde das Imin **63** trotz der im Vergleich zu den Zinkorganylen deutlich längeren Reaktionszeiten (7 Stunden vs. 30 Minuten) nicht vollständig umgesetzt. Die Zugabe einer Base führt ebenfalls zu keiner Steigerung der Ausbeute. Die Umsetzung mit dem Titanat war nicht zielführend, da das Keton **11** nach der Hydrolyse des Enamids **64a** in 29% Ausbeute und einem Enantiomerenüberschuss von 65% erhalten wurde.

I. Schmartz konnte im Rahmen ihrer Bachelorarbeit in der 1,4-Addition von Phenylzinkchlorid mit Sulfoxid-Hybrid-Liganden das  $\alpha$ -arylierte Produkt **212** erhalten.<sup>[203]</sup> In dieser

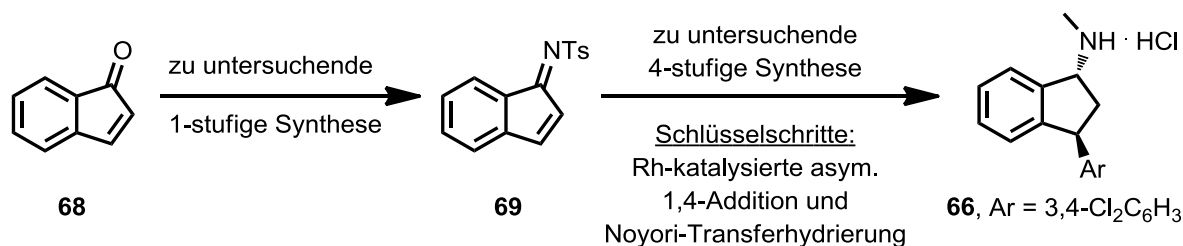
Dissertation wurde gezeigt, dass die Arylgruppe in  $\alpha'$ -Position des Produkts **212** vermutlich aus dem Zinkorganyl stammt und es sich somit möglicherweise um eine  $C_{sp^3}$ -H-Aktivierung handelt.

In zukünftigen Arbeiten könnten Substrate, die nur zu geringer Ausbeute und/oder geringem Enantiomerenüberschuss führten, unter Verwendung von chiralen Dien-Liganden weiter untersucht werden. Dien-Liganden eignen sich besonders gut für  $\beta$ -substituierte Ketone und könnten ebenfalls gute Ergebnisse an den Iminen **91** und **107** liefern. Ebenfalls erwähnenswert sind an dieser Stelle die Palladium-katalysierten 1,4-Additionen. Diese ergaben gute Ergebnisse für Substrate mit geminalen Methylgruppen in 4- und 6-Position sowie für  $\beta$ -substituierte Ketone, die mit dem Rhodium/Binap-Katalysator nicht oder nur schlecht umgesetzt wurden (siehe hierzu auch I.3).

Die Ergebnisse von Kim et al. zeigten, dass die 1,4-Addition an das acyclische Imin **61** erneut mit dem Briphos-Liganden **L27** und die nachfolgende Hydrierung mit  $RhCl(Cp^*)[(S,S)\text{-TsDPEN}]$  oder dem analogen Iridium-Katalysator durchgeführt werden sollten, da diese häufig eine höhere Reaktivität und Enantioselektivität als der Ruthenium-basierte Noyori-Transferhydrierungskatalysator zeigen. Sollte so die Enantio- und Diastereoselektivität erhöht werden können, könnte durch Kristallstrukturanalyse die absolute und relative Konfiguration der Produkte **180** bestimmt werden.

Weiterhin sollten Rhodium-katalysierte 1,4-Additionen von funktionalisierten Arylzinkorganylen sowie die 1,4-Addition von Heteroaromaten im Fokus stehen, um die Anwendbarkeit der Methode weiter zu erhöhen.

Als Beleg für die synthetische Anwendbarkeit der entwickelten Rhodium-katalysierten 1,4-Addition mit nachfolgender Reduktion des Enamids sollten Untersuchungen an dem vom Inden-1-on abgeleiteten Imin **69** erfolgen, wodurch die Totalsynthese von (+)-Indatralin (**66**) möglich werden könnte (siehe auch Schema 23). Die Synthese von (+)-Indatralin (**66**) könnte ausgehend von Indenon (**68**) in fünf Stufen erfolgen (Schema 123, Iminbildung, Rhodium-katalysierte 1,4-Addition, Noyori-Transferhydrierung, Methylierung und Detosylierung).



**Schema 123:** Zu untersuchende fünfstufige Synthese von (+)-Indatralin (**66**).

Im dritten Abschnitt dieser Arbeit wurde gezeigt, dass nach der Boc-Schützung eine Detosylierung zu den Carbamaten *cis*-**270**, *trans*-**270** und **277** durch Umsetzung mit Magnesium unter Ultraschallbehandlung in guten bis sehr guten Ausbeuten (80-98% Ausbeute über zwei Stufen) möglich ist. Die anschließende Lemieux-von Rudloff-Oxidation gelang nach einigen Optimierungsversuchen, wodurch das Produkt **271** in 60% Ausbeute erhalten wurde. Diese optimierten Reaktionsbedingungen zur Lemieux-von Rudloff-Oxidation wurden sowohl auf das tosylierte Carbat **276** (wodurch **278** in lediglich 37% Ausbeute erhalten wurde), als auch auf die Carbamate **291** und **292** übertragen. Der oxidative Abbau von **291**, in welchem der aromatische Ring in axialer Position steht, führte zu lediglich 27% Ausbeute der Carbonsäure **293**. Das Carbat **292**, in welchem der abzubauen aromatische Ring äquatorial steht, wurde dagegen in 76% Ausbeute in die Carbonsäure **294** überführt. Alternativ könnte der in einer Stufe herstellbare Komplex [Ru(bpy)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] · 2 H<sub>2</sub>O eingesetzt werden, da dieser nach Ghatak et al. bessere Ausbeuten liefert.<sup>[238]</sup>

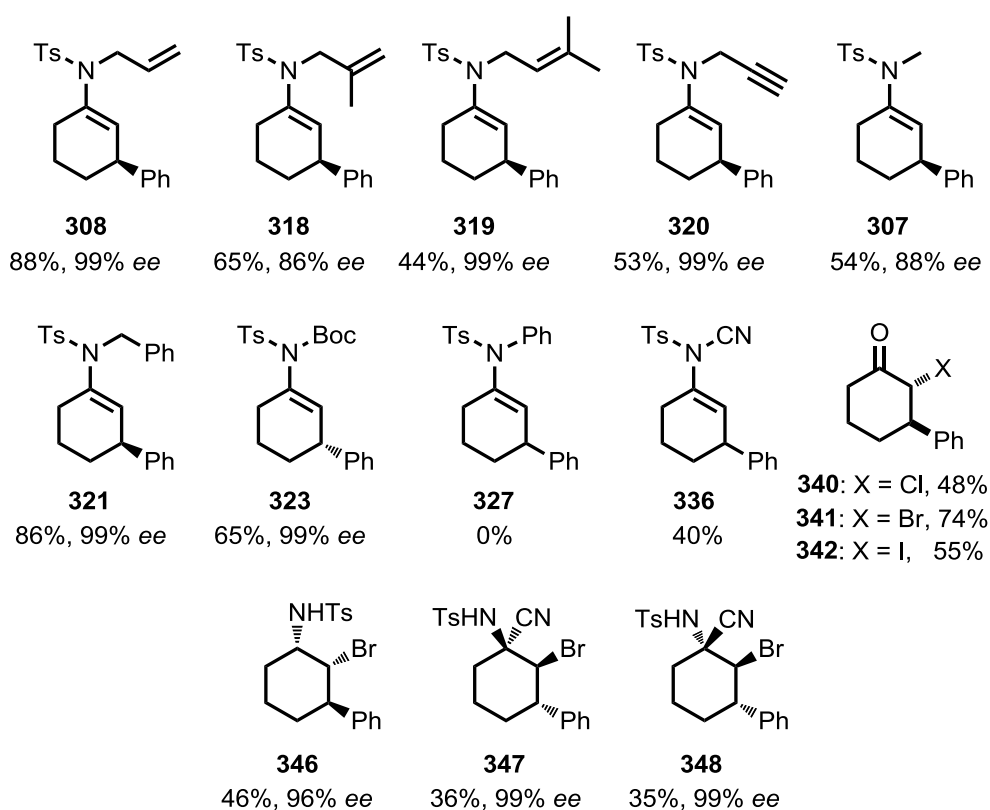
Im Rahmen der Lemieux-von Rudloff-Oxidation fielen als Nebenprodukte 3-Aminocyclohexanon-Derivate an. Deren selektive Darstellung könnte ein weiteres interessantes Forschungsgebiet sein. Während nämlich die enantioselektive Darstellung acyclische  $\beta$ -Aminoketone bereits in guten bis exzellenten Enantiomenüberschüssen (90-99%) möglich ist,<sup>[275]</sup> kann die Darstellung cyclischer  $\beta$ -Aminoketone bislang nur mit moderaten bis guten Enantiomenüberschüssen durch eine Rhodium-katalysierte Hydrierung von  $\beta$ -Keto-Enamiden (61-94%),<sup>[276]</sup> oder durch eine Rhodium-katalysierte CH-Aminierung eines Silylenolethers mit 51% Enantiomenüberschuss erfolgen.<sup>[277]</sup> Diese Aminoketone sind interessante Struktur motive, da sie als Intermediate für einige Cytostatika und Cytotoxika dienen.

In Kapitel IV dieser Dissertation wurden erste Untersuchungen zur Reaktivität des nach der 1,4-Addition erhaltenen ambidenten Enamids **64a**, bzw. des Zink-Aza-Enolats **228**

unternommen. Zunächst wurde die Alkylierung des nach der 1,4-Addition erhaltenen Enamids **64a** sowohl durch die Deprotonierung mit verschiedenen Basen sowie durch die direkte Umsetzung des Zink-Aza-Enolats **228** in einer Eintopfreaktion untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass die reversible Base Kaliumcarbonat nicht geeignet ist, da es so zu einer Isomerisierung der Doppelbindung im Enamid **64a** kam, wodurch die Regioisomere **307** und **309** in moderaten Ausbeuten (jeweils 34%) gebildet wurden. Unter Verwendung von *n*-Butyllithium als Base wurde das Produkt **308** in moderaten Ausbeuten (50-59%) erhalten. In einer Eintopfreaktion gelang die Umsetzung des Zink-Aza-Enolats **228** mit Allylbromid in Gegenwart von *N,N*-Dimethylpropylenharnstoff in 88% Ausbeute (Abbildung 17). Die Umsetzung des Zink-Aza-Enolats **228** wurde anschließend in Gegenwart von *N,N*-Dimethylpropylenharnstoff mit verschiedenen Elektrophilen untersucht. Die Allylamide **318** und **319** wurden in lediglich moderaten Ausbeuten (65% und 44%, Abbildung 17) isoliert. Die Propargylierung, die Methylierung und die Benzylierung gelangen ebenfalls in moderaten bis guten Ausbeuten (53-86%, Abbildung 17). Die Darstellung des allylierten Enamids **308** durch die Umsetzung des Zink-Aza-Enolats **228** mit Allylacetat in einer Tsuji-Trost-Reaktion war hingegen nicht zielführend. Weiterhin wurde gezeigt, dass das Zink-Aza-Enolat **228** bei der Umsetzung mit einem Aldehyd mit und ohne *N,N*-Dimethylpropylenharnstoff nicht zum gewünschten Additionsprodukt reagiert. Das Zink-Aza-Enolat **228** wurde zudem unter den in Kapitel III verwendeten Bedingungen in das Boc-geschützte Enamid **323** überführt (65%, 99% *ee*), wohingegen **228** keine Reaktivität gegenüber Diallylcarbonat oder dem Michael-Akzeptor Methylacrylat zeigte. Auch in einer Chan-Lam-Kupplung wurde keine Bildung des Produkts **327** beobachtet. Gegenüber einer elektrophilen Cyanierung zeigte das Zink-Aza-Enolat **228** eine mäßige Reaktivität, sodass 40% des Produkts **336** erhalten wurden (Abbildung 17). Die Reaktivität gegenüber *N*-Halogensuccinimiden war im Gegensatz zur Umsetzung mit Selectfluor<sup>®</sup> hoch, sodass nach der Aufarbeitung die Ketone **340-342** in moderaten bis guten Ausbeuten (48-74%) und exzellentem Diastereomerenüberschuss [*dr* (*trans/cis*) >97:3] erhalten wurden. Das iodierte Keton **342** zeigte allerdings eine säurekatalysierte Isomerisierung zum bevorzugten Produkt *cis*-**342**. Das sehr hydrolyseempfindliche Imin **345** wurde in einer Eintopfreaktion mit Natriumborhydrid mit exzellenter Diastereo- und Enantioselektivität umgesetzt [*dr* (1*S*,2*R*,3*R*)/(1*R*,2*R*,3*R*) >97:3, 96% *ee*, 46% Ausbeute]. Eine weitere Umsetzung zum Aufbau von drei Stereozentren in einer Eintopfreaktion gelang durch die Umsetzung von **228** mit *N*-Bromsuccinimid und nachfolgende Strecker-Reaktion. Die  $\alpha$ -tertiären Amide werden mit geringer Diastereoselektivität, aber exzellentem Enantio-merenüberschuss gebildet (*dr* **347/348** 52:48, 99% *ee*, 36% **347**, 35% **348**, Abbildung 17).

Die Umsetzung des halogenierten Imins **345** mit einem Metallorganyl wurde nicht erfolgreich abgeschlossen. Bei der Zugabe des Metallorganyls fand vermutlich eine Transmetallierung auf Zink statt, wobei die sehr reaktiven Zinkate zur Bildung von Zersetzungsprodukten oder zu einem Metall-Halogen-Austausch führten. Die Reduktion des methylierten Enamids **307** und **309** mit dem *tert*-Butylamin-Boran-Komplex sowie die Noyori-Transferhydrierung des allylierten Enamids **308** führten zu keinem Umsatz. Die Friedel-Crafts-Reaktion von Enamid **64a** an Indol in Gegenwart einer Brønsted-Säure führte in 63% Ausbeute zum zweifachen Additionsprodukt **361**.

Abschließend lässt sich anhand der Ergebnisse aus Kapitel IV festhalten, dass das nach der 1,4-Addition erhaltene Enamid mit Elektrophilen hauptsächlich am Amidstickstoff reagiert. Hieraus lässt sich schließen, dass die C-2-Position aufgrund des starken Elektronenzugs der *N*-Tosylgruppe weniger nukleophil ist.



**Abbildung 17:** Übersicht über die erzielten Ausbeuten in Kapitel IV.

Die Kupfer-katalysierte olefinische Trifluormethylierung von Acylenamiden zeigten Loh et al. mit dem Togni-Reagenz; sie stellt einen weiteren interessanten Anknüpfungspunkt für Folgereaktionen des Enamids **64a** dar.<sup>[278]</sup> Das so erhaltene Imin könnte erneut in der



1,2-Addition mit verschiedenen Metallorganylen eingesetzt werden, da hier kein Metall-Halogen-Austausch stattfinden kann.

Zudem könnten Nickel- oder Kupfer-katalysierte Umsetzungen mit verschiedenen Glyoxylaten untersucht werden. Diese wurden bereits an Acetenamiden oder Encarbamaten untersucht und ergaben dort hervorragende Ergebnisse.<sup>[279]</sup>

Abschließend wurde innerhalb dieser Dissertation die mikrowellenunterstützte Aza-Claisen-Umlagerung des allylierten Enamids **308** untersucht. Ohne Solvens wurde als einziges Produkt das Keton **364** in 32% Ausbeute erhalten. In *N,N*-Dimethylformamid wurde das gewünschte Umlagerungsprodukt **362** in 38% Ausbeute erhalten. In anderen Solventien wurde keine regioselektive Produktbildung beobachtet. Eine weitere Schwierigkeit besteht darin, dass die Umlagerungsprodukte **362** und **363** nicht sehr stabil sind. Während sich die isolierten Produkte in zwei Wochen bei -20 °C zersetzten, waren die Rohprodukte bereits über Nacht zersetzt. Diese geringe Stabilität der Produkte könnte die geringen Gesamtausbeuten dieser Reaktion erklären. Die Umlagerungsprodukte müssten somit z.B. in einer Allylierung des Amidstickstoffs unmittelbar umgesetzt werden.

Neben theoretischen Berechnungen der Übergangszustände sowie der Produkte könnte die Claisen-Umlagerung an substituierten Iminen untersucht werden, da gerade zusätzliche Substituenten in 5-Position einen erheblichen Einfluss auf die Umlagerung haben sollten. Zudem sollte der Einfluss von verschiedenen Lewis-Säuren auf die Regioselektivität untersucht werden.

Am Ende kann festgehalten werden, dass die Hayashi-Miyaura-Reaktion an  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Iminen mit nachfolgender Reduktion an vielen Substraten zuverlässig funktioniert, jedoch sollte die Funktionalisierung der intermediär entstehenden Enamide weiter untersucht werden.



## E. Experimenteller Teil

### I. General Part

All reactions involving air- and moisture-sensitive compounds were carried out under anhydrous nitrogen or argon in flame-dried glassware. Solvents used for extraction and chromatography were of technical grade and distilled prior to use. Tetrahydrofuran, toluene, 1,4-dioxane, and diethyl ether were distilled from sodium with benzophenone as an indicator; triethyl amine, *N,N*-dimethylformamide, and dichloromethane were distilled from calcium hydride. Acetonitrile was dried over phosphorous pentoxide, distilled, and stored under nitrogen. The deionized water passed a cation- and anion exchanger.  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra were recorded at 250, 300, 400, 500, or 600 MHz on a Bruker DPX 250, AV 300, DRX 400, DRX 500, AV 500, or a AV 600 instrument in  $\text{CDCl}_3$ , using the residual peak of  $\text{CHCl}_3$  ( $^1\text{H}$  NMR:  $\delta = 7.26$  ppm) respectively the central peak of  $\text{CDCl}_3$  ( $^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta = 77.16$  ppm) as internal standard. The chemical shifts are reported in parts per million (ppm). Signal multiplicities are reported using the following abbreviations: s (singulett), d (doublett), t (triplett), m (muliplett),  $m_c$  (centered multiplett), and br (broad) or combinations thereof. Some spectra were recorded by the service department for NMR analysis of Philipps-University Marburg chemistry department. Microwave reactions were carried out in a CEM Discover LabMate microwave reactor or in a CEM Discover SP in sealed 10 mL microwave synthesis vessels. Microwave power was controlled internally: the temperature was measured using an external IR-sensor. The reaction temperature and time is given with the respective preparations. Electron impact (EI) mass spectra were recorded on a Finnigan MAT 95S spectrometer (70 eV) and electrospray impact (ESI) mass spectra were recorded on a Finnigan LTQ FT spectrometer by the service department for MS analysis of the Philipps-University Marburg chemistry department. Gas chromatograms were recorded on a Shimadzu GC-2010 Plus with an AOC-20i autosampler. Helium was used as the carrier gas. Temperature programs are given with the respective compounds. HPLC chromatograms were recorded on a JASCO instrument equipped with a JASCO MD-2010 Plus multiwavelength detector and Daicel Chiralpak IA, IB, or IC columns. Analysis conditions are given below with the respective compounds. Racemic samples were prepared using the racemic catalyst. Diastereomeric ratios were determined by  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy of the crude products. TLC analysis was carried out on aluminium TLC plates with silica gel 60 F<sub>245</sub> from Merck. The detection was carried out by staining with potassium permanganate (0.5% in 1 M NaOH),<sup>[280]</sup> Hanessian's stain (cerium molybdate)<sup>[281]</sup> or by fluorescence quenching with UV-light

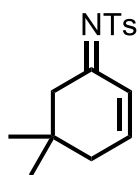
( $\lambda = 254$  nm). Column chromatography was performed on Machery-Nagel Kieselgel 60 M (0.040-0.063 mm). Uncorrected melting points were recorded on an instrument from Reichert Austria. Infrared spectra were recorded on a Bruker Alpha-P FT-IR spectrometer. The spectra were measured neat. Optical rotations were measured on a Perkin-Elmer 241 polarimeter or a Krüss P8000-T;  $[\alpha]_D$  values are given in  $10^{-1}$  deg cm<sup>2</sup> g<sup>-1</sup>. Single-crystal X-ray structures were measured on an IPDS-IIT. The measurement and evaluation of the structures were performed by Mr. Riedel and Dr. Harms at the X-ray service department of the Philipps-University Marburg. (*E*)-5-Methylhex-3-en-2-ol,<sup>[282]</sup> cyclohex-2-enone oxime,<sup>[161]</sup> cyclopent-2-enone oxime,<sup>[161]</sup> (*R*)-5-methylcyclohex-2-enone (**193**),<sup>[283]</sup> 5-methylcyclohex-2-enone (**193**),<sup>[284]</sup> 3-(phenylsulfonyl)cyclohexanone (**130**),<sup>[169]</sup> cyclohept-2-enone,<sup>[285]</sup> *N*-(cyclohex-2-en-1-ylidene)-4-methylbenzenesulfonamide (**63**),<sup>[161]</sup> *N*-(5-methylcyclohex-2-en-1-ylidene)-4-methylbenzenesulfonamide (**92**),<sup>[161]</sup> *N*-[(*R*)-5-methyl-cyclohex-2-en-1-ylidene]-4-methylbenzenesulfonamide *R*-(**92**),<sup>[161]</sup> *N*-(4,4-dimethylcyclopent-2-en-1-ylidene)-4-methylbenzenesulfonamide (**96**),<sup>[161]</sup> *N*-(6,6-dimethylcyclohex-2-en-1-ylidene)-4-methylbenzenesulfonamide (**94**),<sup>[161]</sup> *N*-[(*E*)-1,3-diphenylallylidene]-4-methylbenzenesulfonamide (**61**),<sup>[171a]</sup> *N*-(cyclohex-2-en-1-ylidene)-*tert*-butanesulfonamide (**89**),<sup>[161]</sup> *N*-(cyclopent-2-en-1-ylidene)-*tert*-butanesulfonamide (**98**),<sup>[161]</sup> *N*-(cyclohex-2-en-1-ylidene)-diphenylphosphinamide (**101**),<sup>[161]</sup> arylzinc chlorides (aryl = phenyl, 4-methoxyphenyl, and 3,5-dimethylphenyl),<sup>[50a]</sup> vinylzinc chloride,<sup>[286]</sup> phenylmagnesium bromide,<sup>[280]</sup> RuCl(*p*-cymene)[Ts-DPEN],<sup>[287]</sup> PhTi(O*i*Pr)<sub>4</sub>Li,<sup>[52b]</sup> and 1-cyanobenzotriazole<sup>[288]</sup> were prepared according to literature procedures. *p*-Tolylzinc chloride was prepared in analogy to literature procedures.<sup>[50a]</sup> TiCl(OEt)<sub>3</sub> was prepared from TiCl<sub>4</sub> and Ti(OEt)<sub>4</sub> and purified by distillation.<sup>[289]</sup> The concentration of the arylzinc chlorides was determined by the method of Knochel et al.<sup>[290]</sup>

## II. Experiments According to Chapter C.I.

**GP1, General Procedure for the Preparation of Imines:** To a solution of  $\text{TiCl}(\text{OEt})_3$  in toluene (10 mL) was added  $\text{NEt}_3$ . The resulting mixture was stirred for 5 min at room temperature before  $p\text{TsNH}_2$  was added, and the reaction mixture was stirred for 15 min under reflux. A solution of the enone (10.0 mmol) in toluene (20 mL) was added dropwise over 15 min to the refluxing solution, and stirring was continued for 2-4 h. The reaction mixture was poured into a stirred and precooled (0 °C) suspension of  $\text{NaHCO}_3$  (5.0 g) in acetone/ $\text{H}_2\text{O}$  (100/1, 200 mL), diluted with pentane (100 mL), dried ( $\text{MgSO}_4$ ), and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure, and the crude product was purified by flash chromatography ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

**GP2, General Procedure for the Preparation of Oximes:** To a solution of the respective enone (5.00 mmol) in  $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$  (9/1, 5.0 mL) in a 10 mL microwave reaction vessel were added hydroxylamine hydrochloride (382 mg, 5.50 mmol) and sodium acetate (492 mg, 6.00 mmol). The vessel was sealed and the mixture was heated in a microwave reactor at 140 °C for 5 min. The cold reaction mixture was poured into  $\text{H}_2\text{O}$  (10 mL) and extracted with  $\text{CHCl}_3$  (3 x 10 mL). The combined organic phases were washed with brine (10 mL), dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the crude product was purified by flash chromatography ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

### *N*-(5,5-Dimethylcyclohex-2-en-1-ylidene)-4-methylbenzenesulfonamide (**104**)



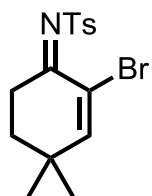
Prepared according to GP1 from 5,5-dimethylcyclohex-2-enone (1.24 g, 10.0 mmol, dissolved in 25 mL toluene),  $p\text{TsNH}_2$  (3.42 g, 20.0 mmol),  $\text{TiCl}(\text{OEt})_3$  (4.37 g, 20.0 mmol), and  $\text{NEt}_3$  (2.80 mL, 20.1 mmol) in toluene (15 mL), reaction time 2 h. Workup was performed as follows: The reaction mixture was poured into a stirred suspension of  $\text{NaHCO}_3$  (2.0 g) in MTBE (100 mL) and  $\text{H}_2\text{O}$  (2 mL), dried ( $\text{MgSO}_4$ ), and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (pentane/ $\text{EtOAc}$  10/1,  $R_f$  = 0.46) yielded **104** (1.73 g, 6.24 mmol, 62%) as an oil that crystallized in the freezer as an off-white solid.

**$^1\text{H}$  NMR** (57:43 *E/Z*-ratio, asterisk denotes minor isomer peaks, 500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.02\* (s, 6 H), 1.08 (s, 6 H), 2.21-2.26 (m, 2 H), 2.36\* (s, 2 H), 2.43 (s, 3 H), 3.02 (s, 2 H), 6.15 (dt,  $J$  = 1.9, 9.8 Hz, 1 H), 6.73-6.83 (m, 1 H), 7.29-7.36\* (m, 1 H), 7.29-7.36 (m, 2 H), 7.86 (m, 2 H). —  **$^{13}\text{C}$  NMR** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 21.7, 28.1\*, 28.3, 32.9, 33.5\*, 39.8, 40.5\*, 45.0,

49.0\*, 123.4\*, 127.3, 129.3, 129.6, 138.8, 138.9, 143.6, 148.3, 149.5, 178.3\*, 180.4. — **ESI-HRMS** calcd. for  $C_{15}H_{20}NO_2S$   $[M+H]^+$ : 278.1209; found 278.1214.

**(*E*)-*N*-(2-Bromo-4,4-dimethylcyclohex-2-en-1-ylidene)-4-methylbenzenesulfonamide**

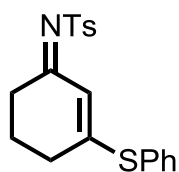
**(105)**



Prepared according to GP1 from 2-bromo-4,4-dimethylcyclohex-2-enone (1.02 g, 5.02 mmol),  $TiCl(OEt)_3$  (2.19 g, 10.0 mmol),  $pTsNH_2$  (1.71 g, 9.99 mmol), and  $NEt_3$  (1.40 mL, 10.1 mmol) in toluene (15 mL), reaction time 3 h. Purification by flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc 5/1,  $R_f$  = 0.29) on silica gel furnished ketimine **105** (1.29 g, 3.62 mmol, 72%) as an off-white solid.

**Mp**: 104-106 °C. —  **$^1H$  NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 1.18 (s, 6 H), 1.84 (mc, 2 H), 2.43 (s, 3 H), 3.36 (mc, 2 H), 7.08 (s, 1 H), 7.33 (mc, 2 H), 7.91 (mc, 2 H). —  **$^{13}C$  NMR** (75.5 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 21.7, 27.5, 29.3, 35.0, 36.4, 120.9, 127.1, 129.6, 138.7, 143.7, 161.0, 174.2. — **EI-HRMS** calcd. for  $C_{15}H_{18}NO_2SBr$   $[M]^+$ : 355.0242; found 355.0222.

***N*-(3-(Phenylthio)cyclohex-2-enylidene)-4-methylbenzenesulfonamide (106)**

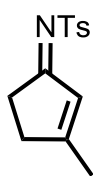


Prepared according to GP1 from 3-(phenylthio)cyclohex-2-enone (1.02 g, 4.99 mmol),  $TiCl(OEt)_3$  (2.19 g, 10.0 mmol),  $pTsNH_2$  (1.71 g, 9.99 mmol), and  $NEt_3$  (1.40 mL, 10.1 mmol) in toluene (15 mL), reaction time 4 h. Purification by flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc 4/1,  $R_f$  = 0.20) on silica gel furnished ketimine **106** (1.62 g, 4.53 mmol, 91%) as an off-white solid.

**$^1H$  NMR** (62:38 *E/Z*-ratio, asterisk denotes minor isomer peaks, 500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 1.92-2.03 (m, 2 H), 2.39 (s, 3 H), 2.44-2.57 (m, 2 H), 3.12 (mc, 2 H), 5.62 (s, 1 H), 6.72\* (s, 1 H), 7.20\* (mc, 2 H), 7.26 (mc, 2 H), 7.38-7.47 (m, 3 H), 7.55 (mc, 2 H), 7.58\* (mc, 2 H), 7.78 (mc, 2 H). —  **$^{13}C$  NMR** (125 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 21.7, 22.4, 22.6\*, 30.0, 30.6\*, 30.9, 35.0\*, 115.3\*, 120.8, 127.1, 127.5\*, 127.8, 129.4\*, 129.5, 130.1, 130.2\*, 130.5, 130.8\*, 135.5, 135.6\*, 138.9\*, 139.1, 143.1\*, 143.3, 167.1, 169.8\*, 175.2\*, 178.1. — **ESI-HRMS** calcd. for  $C_{19}H_{20}NO_2S_2$   $[M+H]^+$ : 358.0930; found 358.0930.

***N*-(3-Methylcyclopent-2-en-1-ylidene)-4-methylbenzenesulfonamide (107)**

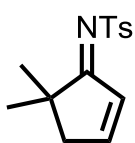
Prepared according to GP1 from 3-methylcyclopent-2-enone (961 mg, 10.0 mmol),  $pTsNH_2$  (3.42 g, 20.0 mmol),  $TiCl(OEt)_3$  (4.37 g, 20.0 mmol), and  $NEt_3$  (2.80 mL, 20.2 mmol),



reaction time 2 h. Workup was performed as follows: The reaction mixture was diluted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (70 mL), treated with NaOH (2 M, 70 mL) and filtered through celite®. The organic phase was separated, extracted with NaOH (2 M, 2 x 70 mL), dried ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure. Flash chromatography ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $R_f = 0.11$ ) yielded **107** (1.92 g, 7.70 mmol, 77%) as an off-white solid.

**$^1\text{H}$  NMR** (60:40 *E/Z*-ratio, asterisk denotes minor isomer peaks, 500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.14$  (s, 3 H), 2.18\* (s, 3 H), 2.41 (s, 3 H), 2.54-2.59\* (m, 2 H), 2.66-2.72 (m, 2 H), 2.74-2.78\* (m, 2 H), 3.16-3.21 (m, 2 H), 6.08 ( $m_c$ , 1 H), 7.11\* ( $m_c$ , 1 H), 7.30 ( $m_c$ , 2 H), 7.83-7.88 (m, 2 H). —  **$^{13}\text{C}$  NMR** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 19.2$ , 19.7\*, 21.7, 32.8, 34.0\*, 36.0\*, 36.9, 126.8\*, 127.25\*, 127.28, 129.6, 131.5, 138.4, 143.48\*, 143.51, 178.0, 180.6\*, 191.3\*, 193.0. — **EI-HRMS** calcd. for  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{S}$   $[\text{M}]^+$ : 249.0823; found 249.0820.

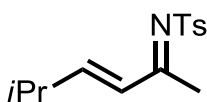
**(*E*)-*N*-(5,5-Dimethylcyclopent-2-en-1-ylidene)-4-methylbenzenesulfonamide (108)**



Prepared according to GP1 from 5,5-dimethylcyclopent-2-enone (2.82 g, 25.6 mmol),  $\text{TiCl}(\text{OEt})_3$  (11.2 g, 51.3 mmol), *p*TsNH<sub>2</sub> (8.76 g, 51.2 mmol), and  $\text{NEt}_3$  (7.10 mL, 51.2 mmol), reaction time 2 h. The crude product was dissolved in toluene (100 mL) and filtered to remove excess *p*TsNH<sub>2</sub>. Flash chromatography furnished **108** (3.31 g, 12.6 mmol, 49%) as an oil that crystallized in the freezer as an off-white solid.

$R_f = 0.15$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). —  **$^1\text{H}$  NMR** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.16$  (s, 6 H), 2.42 (s, 3 H), 2.53 ( $m_c$ , 2 H), 7.26-7.28 (m, 1 H), 7.30 ( $m_c$ , 2 H), 7.38 (dt,  $J = 2.6, 5.9$  Hz, 1 H), 7.85 ( $m_c$ , 2 H). —  **$^{13}\text{C}$  NMR** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 21.7$ , 26.9, 45.1, 46.7, 127.2, 127.8, 129.5, 138.5, 143.4, 161.3, 196.2. — **ESI-HRMS** calcd. for  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{SNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 286.0872; found 286.0872.

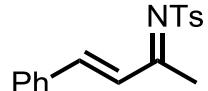
***N*-(5-Methylhex-3-en-2-ylidene)-4-methylbenzenesulfonamide (112)**



With  $\text{ZnCl}_2$ , according to scheme 36: To a solution of ketone **135** (561 mg, 5.00 mmol) in toluene (22 mL) was added  $\text{ZnCl}_2$  (136 mg, 1.00 mmol) and *p*TsNH<sub>2</sub> (1.28 g, 7.48 mmol). A solution of  $\text{Ti}(\text{OEt})_4$  (1.37 g, 6.01 mmol) in toluene (3.0 mL) was added dropwise and then the reaction mixture was stirred for 24 h under reflux. NaOH (2 M, 1.0 mL) was added to the cold reaction mixture, which was then filtered. The filtrate was extracted with NaOH (2 M, 3 x 25 mL), washed with brine (8 mL), dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure.  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy of the crude product revealed mainly decomposition of the starting material.

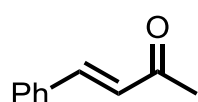
With *pTsCN*; according to scheme 38: A solution of oxime **140** (87.7 mg, 690  $\mu\text{mol}$ ) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6.9 mL) was cooled to 0 °C and treated with  $\text{NEt}_3$  (0.19 mL, 1.37 mmol). *pTsCN* (250 mg, 1.38 mmol) was added, the mixture was stirred for 1 h at 0 °C, then warmed to room temperature and stirred further for 2 h. The reaction mixture was poured into  $\text{H}_2\text{O}$  (8 mL) and extracted with EtOAc (3 x 8 mL). The combined organic phases were washed with brine (8 mL), dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure.  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy of the crude product revealed mainly decomposition of the starting material.

#### *N*-(4-Phenylbut-3-en-2-ylidene)-4-methylbenzenesulfonamide (**136**)

 With  $\text{ZnCl}_2$  and  $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ , according to scheme 36: To a solution of ketone **134** (731 mg, 5.00 mmol) in toluene (22 mL) was added  $\text{ZnCl}_2$  (136 mg, 1.00 mmol) and *pTsNH*<sub>2</sub> (1.28 g, 7.48 mmol). A solution of  $\text{Ti}(\text{OEt})_4$  (1.37 g, 6.01 mmol) in toluene (3.0 mL) was added dropwise and then the reaction mixture was stirred for 24 h under reflux. NaOH (2 M, 1.0 mL) was added to the cold reaction mixture, which was then filtered. The filtrate was extracted with NaOH (2 M, 3 x 25 mL), washed with brine (8 mL), dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure.  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy of the crude product revealed mainly decomposition of the starting material.

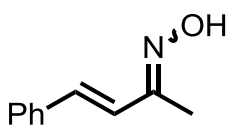
With *MeLi* and *pTsCl*; according to scheme 37: A solution of *MeLi* (1.67 M in  $\text{Et}_2\text{O}$ , 1.3 mL, 2.2 mmol) in  $\text{Et}_2\text{O}$  (4.2 mL) was cooled to 0 °C and treated dropwise with a solution of nitrile **137** (250 mg, 1.94 mmol) in  $\text{Et}_2\text{O}$  (4.2 mL). After being stirred for 15 min at 0 °C, *pTsCl* (555 mg, 2.91 mmol) was added and the solution was stirred for additional 10 min. Saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$  (10 mL) was added and the aqueous phase was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 10 mL). The combined organic layers were dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure.  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy of the crude product revealed mainly decomposition of the starting material.

With *pTsCN*; according to scheme 38: A solution of oxime **139** (111 mg, 689  $\mu\text{mol}$ ) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6.9 mL) was cooled to 0 °C and treated with  $\text{NEt}_3$  (0.19 mL, 1.37 mmol). *pTsCN* (250 mg, 1.38 mmol) was added, the mixture was stirred for 1 h at 0 °C, then warmed to room temperature and stirred for further 2 h. The reaction mixture was poured into  $\text{H}_2\text{O}$  (8 mL) and extracted with EtOAc (3 x 8 mL). The combined organic phases were washed with brine (8 mL), dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure.  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy of the crude product revealed mainly decomposition of the starting material.

**(E)-4-Phenylbut-3-en-2-one (134)**

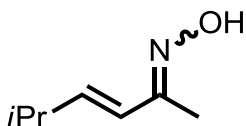
A solution of MeLi (1.67 M in Et<sub>2</sub>O, 1.3 mL, 2.2 mmol) in Et<sub>2</sub>O (4.2 mL) was cooled to 0 °C and treated dropwise with a solution of nitrile **137** (250 mg, 1.94 mmol) in Et<sub>2</sub>O (4.2 mL). After being stirred for 15 min at 0 °C H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (1.0 M, 4.8 mL, 4.8 mmol) was added and the solution was stirred for additional 1.5 h. H<sub>2</sub>O (20 mL) was added and the aqueous phase was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 20 mL). The combined organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, *R<sub>f</sub>* = 0.33) yielded **134** (37 mg, 0.25 mmol, 13%) as a yellow solid.

Analytical data were in accordance with those reported in the literature.<sup>[291]</sup>

**(3E)-4-Phenylbut-3-en-2-one oxime (139)**

Preparation according to GP2 using (*E*)-4-phenylbut-3-en-2-one (**134**, 731 mg, 5.00 mmol). The crude product (100:0 *E/Z* ratio) was purified by flash chromatography (CHCl<sub>3</sub>, *R<sub>f</sub>* = 0.31) to yield **139** (725 mg, 4.50 mmol, 90%) as a colorless solid.

Analytical data were in accordance with those reported in the literature.<sup>[292]</sup>

**(3E)-5-Methylhex-3-en-2-one oxime (140)**

Preparation according to GP2 using (*E*)-5-methylhex-3-en-2-one (**135**, 561 mg, 5.00 mmol). The crude product (82:18 *E/Z* ratio) was purified by flash chromatography (CHCl<sub>3</sub>, *R<sub>f</sub>* = 0.29) to yield **140** (363 mg, 2.85 mmol, 57%) as a colorless solid.

Analytical data were in accordance with those reported in the literature.<sup>[293]</sup>



### III. Experiments According to Chapter C.II.

#### Complexometric Titration of Zinc Chloride Solution

To a solution of zinc chloride (1 mL in THF) and ammonium chloride/ammonia buffer (pH = 10, 10 mL) was added a spatula-tipfull eriochrome black T. The resulting purple solution was titrated with disodium ethylenediaminetetraacetate dihydrate (0.1 M) until the color disappeared.

**GP3, General Procedure for the Rh-Catalyzed 1,4-Addition of Arylzinc Chloride:** A mixture of  $[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$ , binap, and ketimine (400  $\mu\text{mol}$ ) was stirred for 30 min under reduced pressure. THF (2.5 mL) was added, and the resulting solution was stirred for 45 min at room temperature. The arylzinc chloride (solution in THF, 1.5 eq) was added in one portion, and the dark red solution was stirred for the given time. The mixture was then poured into a stirred mixture of MTBE (32 mL),  $\text{NaHCO}_3$  (1.50 g), and  $\text{H}_2\text{O}$  (0.8 mL), stirred for 15 min, and dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . After addition of activated charcoal, the suspension was filtered over Celite<sup>®</sup>, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude product was immediately subjected to the respective subsequent transformation.

**GP4, General Procedure for Taking Samples for Analytical Gas Chromatography:** A GC-vial was filled with THF (0.55 mL) and the reaction sample (50.0  $\mu\text{L}$ , GP3) was added. The solution was cooled to 0 °C, HCl (6 M, 32.5  $\mu\text{L}$ , 195  $\mu\text{mol}$ ) was added, and the mixture was stirred for 30 min. Another GC-vial was filled with  $\text{Et}_2\text{O}$  (0.55 mL) and a spatula-tipfull  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , 50.0  $\mu\text{L}$  of the above mentioned solution were added and stirred for 5 min. The suspension was filtered over  $\text{SiO}_2$  and the  $\text{SiO}_2$ -plug was washed with EtOAc (1.6 mL). The filtrate was analyzed by GC.

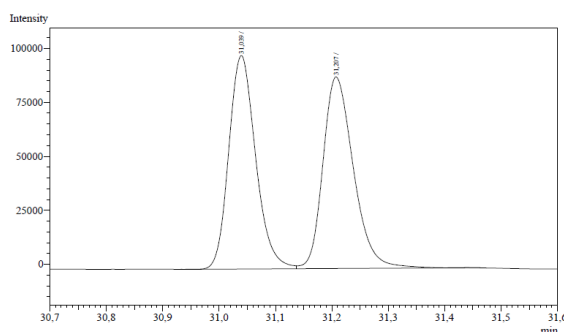
GC conditions for the determination of the conversion of **9** and the yield of **11**: Supelco SPB-1 column; 10 min 100 °C isothermal  $\rightarrow$  40 K  $\text{min}^{-1}$  to 270 °C, 40  $\text{cm s}^{-1}$  gas flow.

Retention times:	cyclohex-2-en-1-one ( <b>9</b> )	2.1 min
	mesitylene	2.4 min
	3-phenylcyclohexanone ( <b>11</b> )	12.8 min

GC conditions for the determination of the *ee* of **11**: Cyclodextrin TA; 4 min 60 °C isothermal  $\rightarrow$  2 K  $\text{min}^{-1}$  to 100 °C; 45  $\text{cm s}^{-1}$  gas flow.



Retention times:      (*R*)-enantiomer                      31.0 min  
                                   (*S*)-enantiomer                      31.2 min



Peak#	Ret.Time	Area	Area%	Height
1	31.039	327286	49.5120	98385
2	31.207	333738	50.4880	88367
Total		661024	100.0000	186752

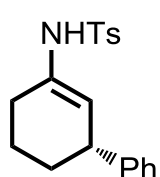
**GP5, General Procedure for the Transfer Hydrogenation with RuCl(*p*-cymene) [Ts-DPEN]:** RuCl(*p*-cymene)[*rac*-Ts-DPEN] (*rac*-**L28**, 12.7 mg, 20.0  $\mu$ mol) and the crude product of the respective 1,4-addition (400  $\mu$ mol) were dissolved in CH<sub>3</sub>CN (4.0 mL), a mixture of HCOOH and NEt<sub>3</sub> (5/2, 252  $\mu$ L, 600  $\mu$ mol) was added, and the solution was stirred for 16 h at room temperature. The reaction mixture was poured into H<sub>2</sub>O (10 mL) and extracted with EtOAc (5 x 10 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure and purified by column chromatography over silica gel.

**GP6, General Procedure for the Reduction with *t*BuNH<sub>2</sub>·BH<sub>3</sub>:** A solution of *t*BuNH<sub>2</sub>·BH<sub>3</sub> (73.1 mg, 840  $\mu$ mol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.0 mL) was added to the crude product of the respective 1,4-addition (400  $\mu$ mol) at 0 °C and stirred for the given time. The reaction mixture was quenched by addition of H<sub>2</sub>O (2.0 mL) and stirred for 0.5 h. H<sub>2</sub>O (10 mL) was added and the aqueous phase was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography over silica gel.

**GP7, General Procedure for the Rh-Catalyzed 1,4-Addition to *N*-Busyl Imines:** A mixture of [RhCl(cod)]<sub>2</sub> (3.1 mg, 6.3  $\mu$ mol), (*R*)-binap (9.3 mg, 15  $\mu$ mol), and ketimine (250  $\mu$ mol) was stirred for 30 min under reduced pressure at room temperature. THF (1.5 mL) was added, and the resulting solution was stirred for 45 min. The solution was heated to 40 °C, phenylzinc chloride (solution in THF, 1.5 eq) was added in one portion, and the dark red solution was stirred for the given time. The mixture was then poured into a stirred mixture

of MTBE (20 mL), NaHCO<sub>3</sub> (0.98 g), and H<sub>2</sub>O (0.5 mL), stirred for 5 min, and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. After addition of activated charcoal, the suspension was filtered over Celite<sup>®</sup> and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude product and RuCl(*p*-cymene)[(S,S)-Ts-DPEN] (**L28**, 8.0 mg, 13 μmol) were dissolved in CH<sub>3</sub>CN (2.5 mL), HCOOH/NEt<sub>3</sub> (5/2, 157 μL, 375 μmol) was added, and the solution was stirred for 16 h at room temperature. The reaction mixture was poured into water (6 mL) and extracted with EtOAc (6 x 10 mL). The combined organic layers were washed with brine (6 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure.

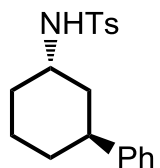
#### *N*-(3-Phenylcyclohex-1-enyl)-4-methylbenzenesulfonamide (**64a**)



1,4-Addition according to GP3 using ketimine **63** (99.6 mg, 400 μmol), [RhCl(cod)]<sub>2</sub> (2.0 mg, 4.1 μmol), (*R*)-binap (6.0 mg, 9.6 μmol), and phenylzinc chloride (1.00 M in THF, 750 μL, 750 μmol), reaction time 30 min furnished enamide **64a** as the sole product.

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.21-1.35 (m, 1 H), 1.47-1.75 (m, 2 H), 1.79-1.92 (m, 1 H), 2.00-2.09 (m, 2 H), 2.47 (s, 3 H), 3.37 (m<sub>c</sub>, 1 H), 5.42 (m<sub>c</sub>, 1 H), 6.13 (s, 1 H), 6.86-6.93 (m, 2 H), 7.15-7.24 (m, 3 H), 7.30-7.36 (m, 2 H), 7.79 (m<sub>c</sub>, 2 H). — <sup>13</sup>C NMR (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 21.0, 21.8, 28.2, 32.0, 42.1, 116.7, 126.3, 127.7, 127.8, 128.3, 129.8, 133.6, 136.5, 143.9, 145.9.

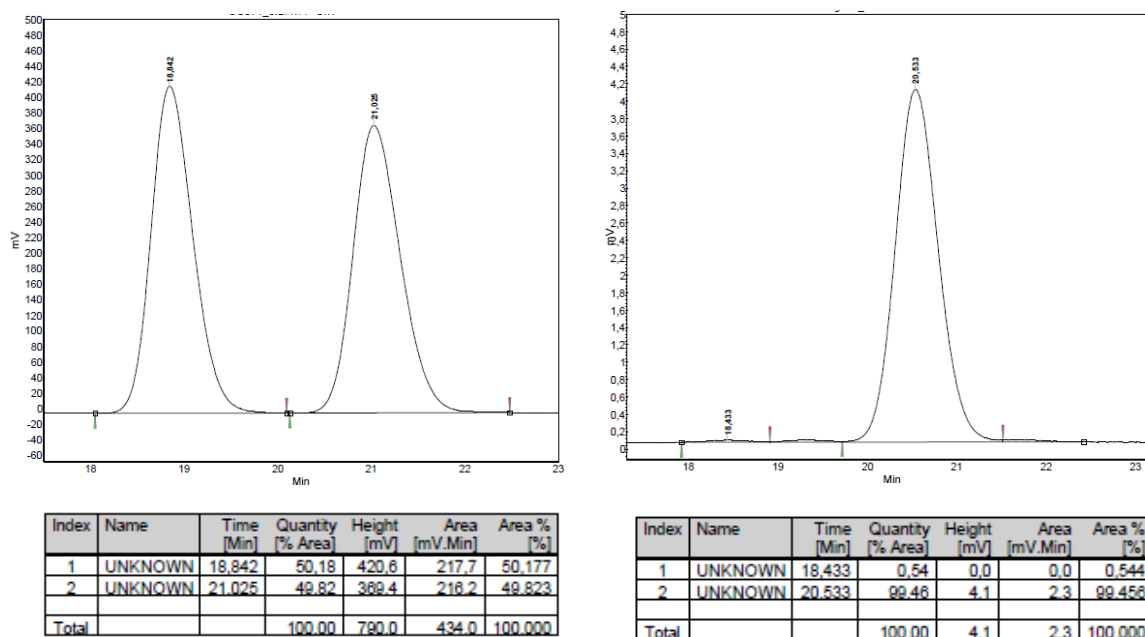
#### *N*-[(1*S*,3*S*)-3-Phenylcyclohexyl]-4-methylbenzenesulfonamide (*trans*-**65**)



With PhZnCl; according to scheme 43: 1,4-Addition according to GP3 using ketimine **63** (99.6 mg, 400 μmol), [RhCl(cod)]<sub>2</sub> (2.0 mg, 4.1 μmol), (*S*)-binap (6.0 mg, 9.6 μmol), and phenylzinc chloride (0.95 M in THF, 632 μL, 0.60 mmol), reaction time 30 min; hydrogenation according to GP5. The crude product [*dr* (*trans/cis*) >97:3] was purified by flash chromatography (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) to yield *trans*-**65** (110 mg, 334 μmol, 83%) as a colorless solid.

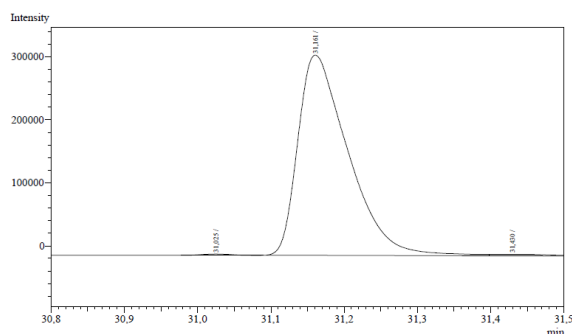
Analytical data were in accordance with those reported in the literature.<sup>[140]</sup>

The enantiomeric excess was determined by HPLC (Daicel Chiralpak IC column, isocratic elution: *n*-hexane/2-propanol 80/20, flow rate 1.0 mL/min); **retention times**: 18.4 min (minor enantiomer), 20.5 min (major enantiomer): 99% *ee*.



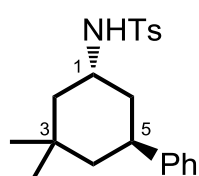
With  $\text{PhB(OH)}_2$ ; according to table 22, entry 3: A mixture of  $[\text{RhOH(cod)}]_2$  (1.8 mg, 4.0  $\mu\text{mol}$ ) and (*S*)-binap (6.0 mg, 9.6  $\mu\text{mol}$ ) was stirred for 30 min under reduced pressure at room temperature. A mixture of 1,4-dioxane and water (10/1, 2.2 mL) was added, and the resulting solution was stirred for 1 h. The solution was heated to 50 °C, ketimine **63** (99.6 mg, 400  $\mu\text{mol}$ ) and  $\text{PhB(OH)}_2$  (122 mg, 1.00 mmol) were added, and the dark red solution was stirred for 4 h. The solution was then poured into a stirred mixture of MTBE (32 mL),  $\text{NaHCO}_3$  (1.50 g), and  $\text{H}_2\text{O}$  (0.8 mL), stirred for 15 min, and dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . After addition of activated charcoal, the suspension was filtered over Celite® and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude product was dissolved in  $\text{CH}_3\text{CN}$ , filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. Hydrogenation was performed according to GP5, reaction time 20 h. The crude product [*dr* (*trans/cis*) >97:3] was purified by flash chromatography ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) to yield *trans*-**65** (50 mg, 0.15 mmol, 38%, 98% *ee*) as a colorless solid.

With  $\text{PhTi(OiPr)}_4\text{Li}$ ; according to table 23, entry 2: A mixture of  $[\text{RhCl(cod)}]_2$  (2.0 mg, 4.1  $\mu\text{mol}$ ), (*S*)-binap (6.0 mg, 9.6  $\mu\text{mol}$ ), and ketimine **63** (99.6 mg, 400  $\mu\text{mol}$ ) was stirred for 30 min under reduced pressure. THF (2.5 mL) and  $\text{TMSCl}$  (102  $\mu\text{L}$ , 802  $\mu\text{mol}$ ) were added, and the resulting solution was stirred for 45 min at room temperature.  $\text{PhTi(OiPr)}_4\text{Li}$  (1 M in THF, 600  $\mu\text{L}$ , 0.6 mmol) and mesitylene (internal standard, 27.9  $\mu\text{L}$ , 200  $\mu\text{mol}$ ) were added in one portion, and the solution was stirred for 20 h at room temperature. The conversion, the yield and the enantiomeric excess were monitored by GC (GP4). After 20 h no further conversion (20%) of **9** was observed and 15% yield and 98% *ee* of **11** was detected.



Peak#	Ret Time	Area	Area%	Height
1	31.025	5812	0.3786	2117
2	31.161	1515209	98.6980	316662
<b>Total</b>		<b>1535197</b>	<b>100.0000</b>	<b>321308</b>

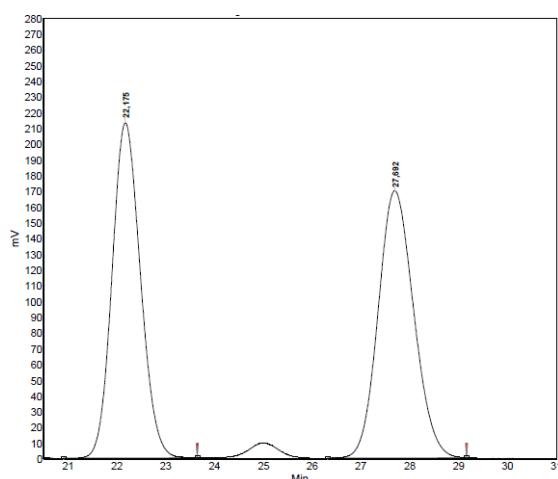
### *N*-[(1*R*,5*S*)-3,3-Dimethyl-5-phenylcyclohexyl]-4-methylbenzenesulfonamide (**156**)



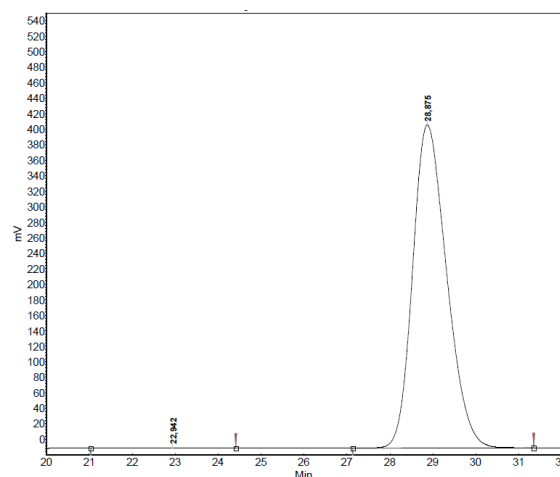
1,4-Addition according to GP3 using ketimine **104** (111 mg, 400  $\mu$ mol),  $[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$  (2.0 mg, 4.1  $\mu$ mol), (*S*)-binap (6.0 mg, 9.6  $\mu$ mol), and phenylzinc chloride (1.18 M in THF, 508  $\mu$ L, 599  $\mu$ mol), reaction time 3 h; hydrogenation according to GP5. The crude product [*dr* (*trans/cis*) >97:3]

was purified by flash chromatography ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $R_f = 0.29$ ) to yield **156** (136 mg, 380  $\mu$ mol, 95%) as a colorless solid.

**Mp**: 59  $^\circ\text{C}$ . —  $[\alpha]_D^{20} = -46.5$  ( $c$  0.01,  $\text{CHCl}_3$ ). — **IR**:  $\tilde{\nu} = 3254, 3059, 3027, 2988, 2950, 2902, 2849, 1726, 1598, 1495, 1444, 1416, 1347, 1319, 1154, 1091, 1042, 1021, 970, 940, 918, 888, 867, 809, 744, 701, 662, 652, 547, 503 \text{ cm}^{-1}$ . —  **$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.88$  (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 1.13 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 1.31-1.42 (m, 2 H, 2-H, 4-H), 1.48-1.56 (m, 2 H, 2-H, 6-H), 1.60 ( $m_c$ , 1 H, 4-H), 1.87 ( $m_c$ , 1 H, 6-H), 2.42 (s, 3 H,  $\text{ArCH}_3$ ), 2.84 (tt,  $J = 3.2, 12.1$  Hz, 1 H, 5-H), 3.66 ( $m_c$ , 1 H, 1-H), 4.56 (d,  $J = 5.3$  Hz, 1 H,  $\text{NH}$ ), 7.03-7.09 (m, 2 H, Ar-H), 7.14-7.20 (m, 1 H, Ar-H), 7.22-7.28 (m, 2 H, Ar-H), 7.30 ( $m_c$ , 2 H, Ar-H), 7.77 ( $m_c$ , 2 H, Ar-H). —  **$^{13}\text{C NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 21.7$  ( $\text{ArCH}_3$ ), 28.2 ( $\text{CH}_3$ ), 31.3 (C-3), 33.8 ( $\text{CH}_3$ ), 34.6 (C-5), 38.1 (C-2), 42.8 (C-6), 46.3 (C-4), 50.1 (C-1), 126.3 (C-Ar), 127.0 (C-Ar), 127.4 (C-Ar), 128.5 (C-Ar), 129.9 (C-Ar), 137.7 (C-Ar), 143.5 (C-Ar), 145.9 (C-Ar). — **ESI-HRMS** calcd. for  $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}_2\text{SNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 380.1655; found 380.1652. — The enantiomeric excess was determined by HPLC (Daicel Chiralpak IC column, isocratic elution: *n*-hexane/2-propanol 85/15, flow rate 1.2 mL/min); **retention times**: 22.9 min (minor enantiomer), 28.9 min (major enantiomer): >99% *ee*. — The relative configuration was determined by NOESY, and the absolute configuration was assigned in analogy to *trans*-**65**.

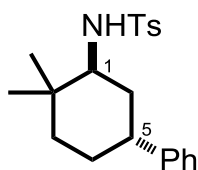


Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area % [%]
2	UNKNOWN	22.175	49.98	212.9	142.8	49.982
1	UNKNOWN	27.892	50.02	189.8	142.9	50.018
Total			100.00	382.7	285.8	100.000



Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area % [%]
1	UNKNOWN	22.942	0.15	0.4	0.6	0.148
2	UNKNOWN	28.875	99.85	416.6	381.0	99.852
Total			100.00	417.0	381.6	100.000

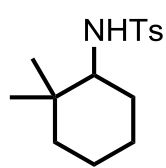
### *N*-(2,2-Dimethyl-5-phenylcyclohexyl)-4-methylbenzenesulfonamide (*trans*-**159**)



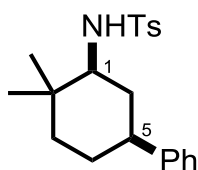
According to table 9, entry 1: 1,4-Addition according to GP3 using ketimine **94** (111 mg, 400  $\mu$ mol),  $[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$  (2.0 mg, 4.1  $\mu$ mol), *rac*-binap (6.0 mg, 9.6  $\mu$ mol), and phenylzinc chloride (1.13 M in THF, 531  $\mu$ L, 600  $\mu$ mol), reaction time 22.5 h; hydrogenation according to GP5, reaction

time 43 h. The crude product [*dr* (*trans/cis*) >97:3] was purified by flash chromatography (cyclohexane/EtOAc 10/1) to yield 39 mg of an inseparable mixture of *trans*-**159** (approx. 83.9  $\mu$ mol, 21% yield based on  $^1\text{H}$  NMR analysis) and **158** (approx. 32.0  $\mu$ mol, 8% yield based on  $^1\text{H}$  NMR analysis) as colorless solid.

$R_f = 0.28$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). —  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , signals belonging to **159** are marked with an A in the spectrum):  $\delta = 0.86$  (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 1.00 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 1.36-1.46 (m, 2 H, 2 x 3-H), 1.55-1.65 (m, 1 H, 6-H), 1.66-1.71 (m, 2 H, 2 x 4-H), 1.78-1.86 (m, 1 H, 6-H), 2.40 (s, 3 H,  $\text{ArCH}_3$ ), 2.67 ( $m_c$ , 1 H, 5-H), 3.19 ( $m_c$ , 1 H, 1-H), 5.08 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1 H, NH), 7.03-7.08 (m, 2 H, Ar-H), 7.14-7.19 (m, 1 H, Ar-H), 7.21-7.25 (m, 2 H, Ar-H), 7.26-7.30 (m, 2 H, Ar-H), 7.75-7.81 (m, 2 H, Ar-H). —  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 21.6$  ( $\text{ArCH}_3$ ), 26.1 ( $\text{CH}_3$ ), 27.5 ( $\text{CH}_3$ ), 28.3 (C-4), 33.6 (C-3), 34.5 (C-6), 34.8 (C-2), 37.4 (C-5), 58.4 (C-1), 126.2 (C-Ar), 127.0 (C-Ar), 127.2 (C-Ar), 128.4 (C-Ar), 129.8 (C-Ar), 138.4 (C-Ar), 143.3 (C-Ar), 145.6 (C-Ar). — The relative configuration was determined by NOESY.

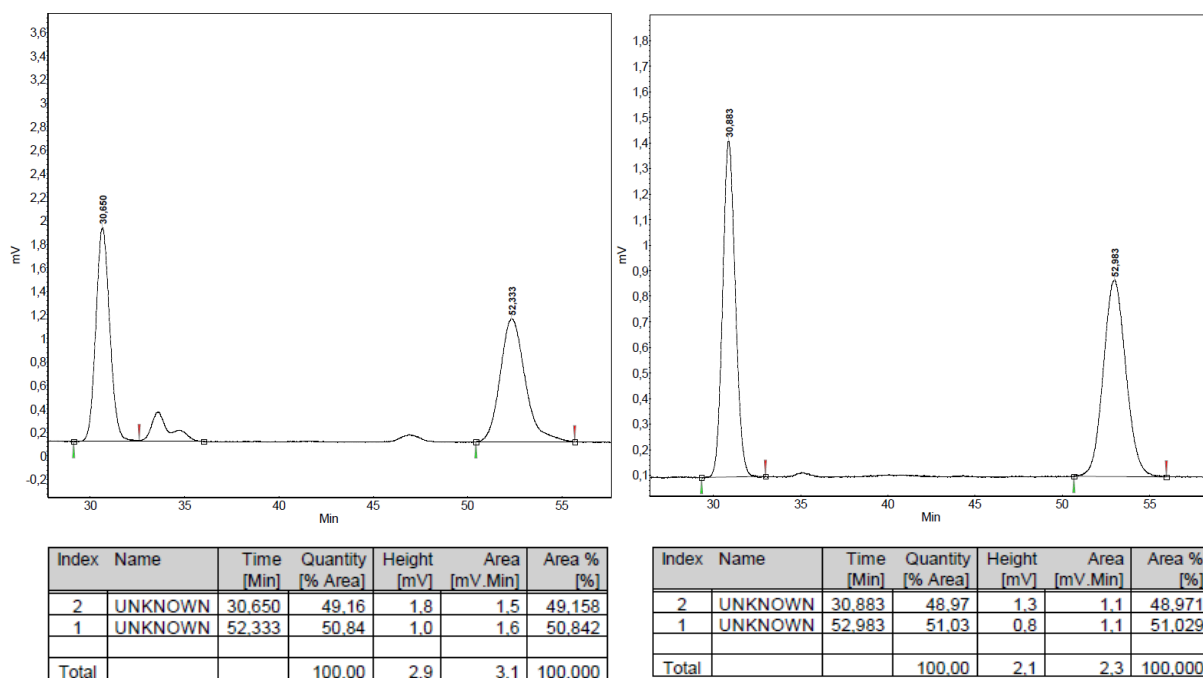
***N*-(2,2-Dimethylcyclohexyl)-4-methylbenzenesulfonamide (158)**

$R_f = 0.28$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). —  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , signals belonging to **158** are marked with a B in the spectrum):  $\delta = 0.80$  (s, 3 H), 0.82 (s, 3 H), 1.11-1.33 (m, 2 H), 1.36-1.46 (m, 4 H), 1.55-1.65 (m, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 2.91 (m, 1 H), 4.47 (d,  $J = 9.3$  Hz, 1 H, NH), 7.26-7.30 (m, 2 H), 7.75-7.81 (m, 2 H). —  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 19.9, 21.4, 25.3, 27.1, 29.2, 29.8, 39.8, 42.1, 60.7, 127.2, 129.7, 138.6, 143.2$ .

***N*-(1*S*,5*S*)-2,2-Dimethyl-5-phenylcyclohexyl]-4-methylbenzenesulfonamide (*cis*-159)**

According to table 9, entry 4: 1,4-Addition according to GP3 using ketimine **94** (111 mg, 400  $\mu\text{mol}$ ),  $[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$  (4.9 mg, 9.9  $\mu\text{mol}$ ), (*S*)-binap (15.0 mg, 24.1  $\mu\text{mol}$ ), and phenylzinc chloride (1.12 M in THF, 536  $\mu\text{L}$ , 600  $\mu\text{mol}$ ), reaction time 23 h; hydrogenation according to GP6 using enamide **157** (48 mg, 135  $\mu\text{mol}$ ),  $t\text{BuNH}_2 \cdot \text{BH}_3$  (24 mg, 276  $\mu\text{mol}$ ) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.7 mL), reaction time 21 h. The crude product (*dr cis/trans* >97:3) was purified by flash chromatography ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $R_f = 0.30$ ) to yield *cis*-**159** (30 mg, 84  $\mu\text{mol}$ , 62%) as a colorless solid.

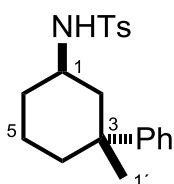
$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.87$  (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 0.88 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 1.34-1.41 (m, 1 H, 3-H), 1.42-1.47 (m, 1 H, 6-H), 1.47-1.60 (m, 2 H, 3-H, 4-H), 1.60-1.69 (m, 2 H, 4-H, 6-H), 2.40 (s, 3 H,  $\text{ArCH}_3$ ), 2.44-2.53 (m, 1 H, 5-H), 3.07-3.14 (m, 1 H, 1-H), 4.29 (d,  $J = 9.4$  Hz, 1 H, NH), 7.07-7.10 (m, 2 H, Ar-H), 7.15-7.19 (m, 1 H, Ar-H), 7.23-7.26 (m, 2 H, Ar-H), 7.26-7.30 (m, 2 H, Ar-H), 7.74-7.79 (m, 2 H, Ar-H). —  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 18.8$  ( $\text{CH}_3$ ), 21.6 ( $\text{ArCH}_3$ ), 29.0 (C-4), 29.3 ( $\text{CH}_3$ ), 34.4 (C-2), 37.6 (C-6), 40.3 (C-3), 43.9 (C-5), 61.0 (C-1), 126.3 (C-Ar), 126.7 (C-Ar), 127.2 (C-Ar), 128.5 (C-Ar), 130.0 (C-Ar), 138.5 (C-Ar), 143.4 (C-Ar), 145.6 (C-Ar). — **EI-HRMS** calcd. for  $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}_2\text{S}$   $[\text{M}]^+$ : 357.1762; found 357.1760. — The enantiomeric excess was determined by HPLC (Daicel Chiralpak IC column, isocratic elution: *n*-hexane/2-propanol 90/10, flow rate 1.0 mL/min); **retention times**: 30.9 min and 53.0 min: 0% *ee*. — The relative configuration was determined by NOESY.



### Preparation of PhAlMe<sub>2</sub>

A solution of Me<sub>2</sub>AlCl (1.0 M in *n*-hexane, 30 mL, 30 mmol) in Et<sub>2</sub>O (30 mL) was treated at 0 °C with PhMgBr (2.6 M in Et<sub>2</sub>O, 11.5 mL, 30 mmol) and stirred for 30 min. The precipitate was allowed to settle for 30 min and the supernatant was removed. Et<sub>2</sub>O (20 mL) was added to the residual magnesium salt sludge, and the suspension was stirred for 5 min. The supernatant was removed and 1,4-dioxane (40 mL) was added to the combined supernatants. The resulting suspension was filtered through Celite<sup>®</sup>, the filtrate was concentrated under reduced pressure, and the residue was redissolved in THF (20 mL). The concentration of the solution was determined by No-D NMR-spectroscopy.<sup>[294]</sup>

### *N*-[(1*R*,3*R*)-3-Methyl-3-phenylcyclohexyl]-4-methylbenzenesulfonamide (**164**)



According to table 12, entry 3: 1,4-Addition according to GP3 using ketimine **91** (105 mg, 399 μmol), [RhCl(cod)]<sub>2</sub> (4.9 mg, 9.9 μmol), (*R*)-binap (15.0 mg, 24.1 μmol), and PhAlMe<sub>2</sub> (0.71 M in THF, 840 μL, 0.60 mmol), reaction time 19.5 h and hydrogenation according to GP5 using RuCl(*p*-cymene)[(S,S)-TsDPEN] (**L28**, 12.7 mg, 20.0 μmol). The crude product [*dr* (*trans/cis*) >97:3] was purified by repeated flash chromatography (cyclohexane/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1/5) to yield **162** (32 mg, 120 μmol, 30%), **163** (15 mg, 56 μmol, 14%), and **164** (16 mg, 47 μmol, 12%) as a colorless solid.

*R*<sub>f</sub> = 0.23 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). — <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.08 (s, 3 H, 1'-H), 1.09-1.21 (m, 2 H, 5-H, 6-H), 1.22-1.29 (m, 2 H, 2-H, 4-H), 1.50-1.56 (m, 1 H, 5-H), 1.70-1.78 (m, 1 H,



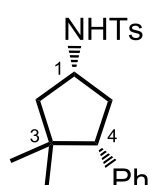
6-H), 2.23-2.29 (m, 1 H, 4-H), 2.45 (s, 3 H, ArCH<sub>3</sub>), 2.49 (m<sub>c</sub>, 1 H, 2-H), 3.06 (m<sub>c</sub>, 1 H, 1-H), 4.48 (d, *J* = 7.7 Hz, 1 H, NH), 7.10-7.13 (m, 2 H, Ar-H), 7.13-7.18 (m, 1 H, Ar-H), 7.22-7.26 (m, 2 H, Ar-H), 7.28-7.32 (m, 2 H, Ar-H), 7.72-7.76 (m, 2 H, Ar-H). — <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 21.67 (ArCH<sub>3</sub>), 21.69 (C-5), 34.4 (C-6), 35.3 (C-1'), 36.8 (C-4), 40.0 (C-3), 45.2 (C-2), 50.0 (C-1), 125.7 (C-Ar), 126.1 (C-Ar), 127.4 (C-Ar), 128.7 (C-Ar), 130.0 (C-Ar), 138.1 (C-Ar), 143.4 (C-Ar), 146.1 (C-Ar). — **ESI-HRMS** calcd. for C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub>SNa [M+Na]<sup>+</sup>: 366.1498; found 366.1498. — The relative configuration was determined by NOESY.

**162** and **163**: Analytical data were in accordance with those reported in the literature.<sup>[137a]</sup>

### Synthesis of Ph<sub>2</sub>Zn

*t*-BuLi (1.6 M in *n*-Pentan, 12.5 mL, 20 mmol) was added to a solution of phenyl bromide (1.1 mL, 11 mmol) in anhydrous THF (5.0 mL) at −78 °C, stirred for 30 min and then stirred for 15 min at room temperature. The phenyllithium solution was added to a solution of anhydrous ZnCl<sub>2</sub> (0.77 M in THF, 6.5 mL, 5.0 mmol) at 0 °C. The mixture was stirred for 15 min at room temperature and was then concentrated under reduced pressure. The concentration was determined by the method of Knochel et al.<sup>[290]</sup>

### *N*-[(1*R*,4*S*)-3,3-Dimethyl-4-phenylcyclopentyl]-4-methylbenzenesulfonamide (**166**)



*With PhAlMe<sub>2</sub>*; according to table 14, entry 4: 1,4-Addition according to GP3 using ketimine **96** (105 mg, 399 μmol), [RhCl(cod)]<sub>2</sub> (2.0 mg, 4.1 μmol), (*R*)-binap (6.0 mg, 9.6 μmol), and PhAlMe<sub>2</sub> (0.71 M in THF, 840 μL, 0.60 mmol), reaction time 19 h. The crude product was dissolved in EtOH (10 mL), cooled to 0 °C and treated with NaBH<sub>4</sub> (151 mg, 3.99 mmol). After 20 min at 0 °C, the solution was warmed to room temperature and stirred for 4 h. The mixture was poured into HCl (1.0 M, 10 mL) and extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10 mL), and the combined organic layers were washed with brine (10 mL). The solution was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude product [*dr* (*trans/cis*) 4:96] was purified by flash chromatography (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, *R<sub>f</sub>* = 0.30) to yield *ent*-**166** (126 mg, 367 μmol, 92%, 97% *ee*) as a colorless solid.

*With PhZnCl*; according to table 13, entry 7: 1,4-Addition according to GP3 using ketimine **96** (105 mg, 399 μmol), [RhCl(cod)]<sub>2</sub> (4.9 mg, 9.9 μmol), (*S*)-binap (15.0 mg, 24.1 μmol), phenylzinc chloride (0.93 M in THF, 1.9 mL, 1.8 mmol) and THF (0.2 mL), reaction time 71 h. The crude product was dissolved in EtOH (10 mL), cooled to 0 °C, and treated with

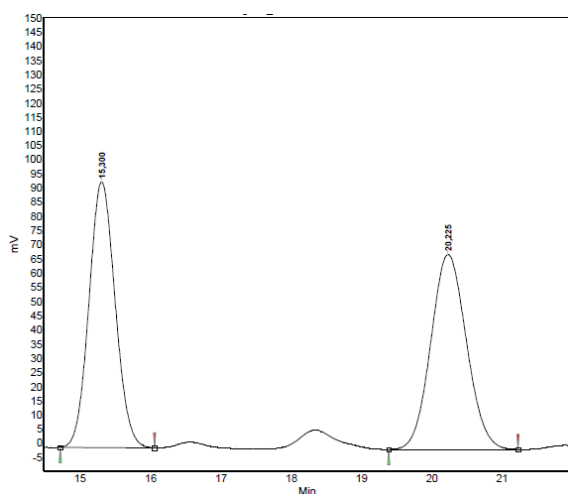


NaBH<sub>4</sub> (151 mg, 3.99 mmol). After 20 min at 0 °C, the solution was warmed to room temperature and stirred for 4 h. The mixture was poured into HCl (1.0 M, 10 mL), extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10 mL), and the combined organic layers were washed with brine (10 mL). The solution was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude product [*dr* (*trans/cis*) 3:97] was purified by flash chromatography (cyclohexane/EtOAc 10/1) to yield 117 mg of an inseparable mixture of **166** (approx. 283 μmol, 71% yield based on <sup>1</sup>H NMR analysis, 96% *ee*) and **165** (approx. 74 μmol, 19% yield based on <sup>1</sup>H NMR analysis) as colorless solid.

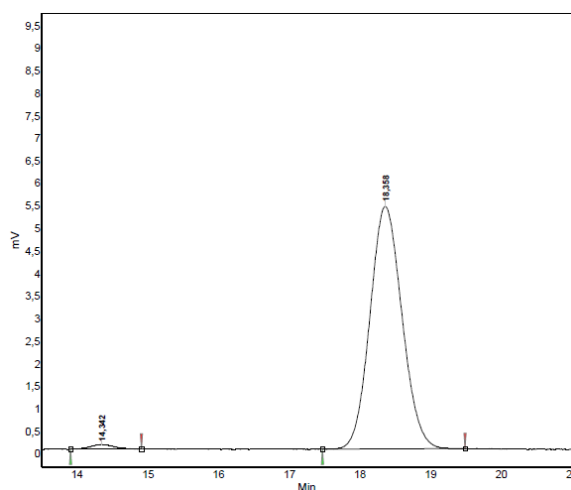
*With Ph<sub>2</sub>Zn; according to table 14, entry 2:* 1,4-Addition according to GP3 using ketimine **96** (105 mg, 399 μmol), [RhCl(cod)]<sub>2</sub> (4.9 mg, 9.9 μmol), (*S*)-binap (15.0 mg, 24.1 μmol), Ph<sub>2</sub>Zn (0.96 M in THF, 1.3 mL, 1.2 mmol) and THF (0.2 mL), reaction time 70 h. The crude product was dissolved in EtOH (10 mL), cooled to 0 °C, and treated with NaBH<sub>4</sub> (151 mg, 3.99 mmol). After 20 min at 0 °C, the solution was warmed to room temperature and stirred for 5.5 h. The mixture was poured into HCl (1.0 M, 10 mL), extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10 mL), and the combined organic layers were washed with brine (10 mL). The solution was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude product [*dr* (*trans/cis*) 3:97] was purified by flash chromatography (cyclohexane/EtOAc 15/1) to yield 83 mg of an inseparable mixture of **166** (approx. 97 μmol, 24% yield based on <sup>1</sup>H NMR analysis, 94% *ee*) and **165** (approx. 186 μmol, 47% yield based on <sup>1</sup>H NMR analysis) as colorless solid.

**Mp:** 47 °C. — [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = −58.4 (*c* 0.01, CHCl<sub>3</sub>). — **IR:**  $\tilde{\nu}$  = 3268, 3061, 3029, 2955, 2867, 1599, 1495, 1448, 1385, 1366, 1319, 1305, 1298, 1231, 1184, 1154, 1092, 929, 897, 862, 814, 771, 701, 662, 572, 547 cm<sup>−1</sup>. — **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.62 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 0.98 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.45 (dd, *J* = 6.5, 13.7 Hz, 1 H, 2-H), 1.90-1.99 (m, 2 H, 2-H, 5-H), 2.15-2.23 (m, 1 H, 5-H), 2.43 (s, 3 H, ArCH<sub>3</sub>), 2.67 (dd, *J* = 6.3, 12.7 Hz, 1 H, 4-H), 3.71-3.81 (m, 1 H, 1-H), 4.65 (d, *J* = 7.2 Hz, 1 H, NH), 7.07-7.10 (m, 2 H, Ar-H), 7.18-7.22 (m, 1 H, Ar-H), 7.24-7.28 (m, 2 H, Ar-H), 7.31 (m<sub>c</sub>, 2 H, Ar-H), 7.79 (m<sub>c</sub>, 2 H, Ar-H). — **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 21.7 (ArCH<sub>3</sub>), 25.6 (CH<sub>3</sub>), 29.5 (CH<sub>3</sub>), 38.7 (C-5), 40.8 (C-3), 48.8 (C-2), 51.9 (C-1), 54.5 (C-4), 126.6 (C-Ar), 127.3 (C-Ar), 128.0 (C-Ar), 128.6 (C-Ar), 129.9 (C-Ar), 137.9 (C-Ar), 140.0 (C-Ar), 143.6 (C-Ar). — **EI-HRMS** calcd. for C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub>S [M]<sup>+</sup>: 343.1606; found 343.1611. — The enantiomeric excess was determined by HPLC (Daicel Chiralpak IC column, isocratic elution: *n*-hexane/2-propanol 80/20, flow rate 1.0 mL/min); **retention times:** 14.3 min (minor enantiomer), 18.4 min (major enantiomer):

97% *ee*. — The relative configuration was determined by NOESY, and the absolute configuration was assigned in analogy to *trans*-**65**.

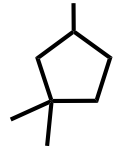


Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area % [%]
2	UNKNOWN	15.300	49.99	93.7	40.3	49.990
1	UNKNOWN	20.225	50.01	88.8	40.3	50.010
Total			100.00	182.5	80.6	100.000



Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area % [%]
1	UNKNOWN	14.342	1.39	0.1	0.0	1.391
2	UNKNOWN	18.358	98.61	5.4	2.8	98.609
Total			100.00	5.5	2.9	100.000

#### *N*-(3,3-Dimethylcyclopentyl)-4-methylbenzenesulfonamide (**165**)

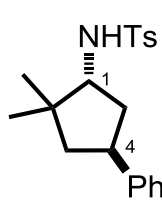
 **NHTs**  $R_f = 0.30$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). —  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.88$  (s, 3 H), 0.98 (s, 3 H), 1.14-1.31 (m, 2 H), 1.41-1.51 (m, 2 H), 1.63-1.74 (m, 1 H), 1.84-1.99 (m, 1 H), 2.41 (s, 3 H), 3.60-3.82 (m, 1 H), 4.90 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1 H), 7.27-7.32 (m, 2 H), 7.73-7.80 (m, 2 H). —  $^{13}\text{C NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 21.6, 29.5, 30.3, 33.2, 37.7, 39.0, 48.5, 54.7, 127.2, 129.8, 138.1, 143.3$ .

#### *N*-(2,2-Dimethyl-4-phenylcyclopentyl)-4-methylbenzenesulfonamide (**167**)

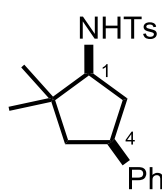
*Reduction with NaBH<sub>4</sub>*; according to table 15, entry 1: 1,4-Addition according to GP3 using ketimine **108** (105 mg, 399  $\mu\text{mol}$ ),  $[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$  (4.9 mg, 9.9  $\mu\text{mol}$ ), *rac*-binap (15.0 mg, 24.1  $\mu\text{mol}$ ), and phenylzinc chloride (1.13 M in THF, 531  $\mu\text{L}$ , 600  $\mu\text{mol}$ ), reaction time 26 h. The crude product was dissolved in EtOH (10 mL), cooled to 0 °C, and treated with NaBH<sub>4</sub> (151 mg, 3.99 mmol). After 20 min at 0 °C, the solution was warmed to room temperature and stirred for 25 h. The mixture was poured into HCl (1.0 M, 10 mL) and extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 10 mL), and the combined organic layers were washed with brine (10 mL). The solution was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude product (*dr* could not be determined from the crude spectrum) was purified by flash chromatography ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) to yield 15 mg of an inseparable mixture of

*trans*-**167** (approx. 28  $\mu\text{mol}$ , 7% yield based on  $^1\text{H}$  NMR analysis) and *cis*-**167** (approx. 15  $\mu\text{mol}$ , 4% yield based on  $^1\text{H}$  NMR analysis) as colorless solid.

*Reduction with  $t\text{BuNH}_2\cdot\text{BH}_3$ ; according to table 15, entry 2:* 1,4-Addition according to GP3 using ketimine **108** (105 mg, 399  $\mu\text{mol}$ ),  $[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$  (4.9 mg, 9.9  $\mu\text{mol}$ ), (*S*)-binap (15.0 mg, 24.1  $\mu\text{mol}$ ), and phenylzinc chloride (1.12 M in THF, 1.6 mL, 1.8 mmol), temperature 50  $^\circ\text{C}$ , reaction time 67 h; hydrogenation according to GP6 using  $t\text{BuNH}_2\cdot\text{BH}_3$  (73.1 mg, 840  $\mu\text{mol}$ ) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2.0 mL), reaction time 21 h. The crude product (*dr* could not be determined from the crude spectrum) was purified by flash chromatography ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $R_f = 0.34$ ) to yield 23 mg of an inseparable mixture of *trans*-**167** (approx. 47  $\mu\text{mol}$ , 12% yield based on  $^1\text{H}$  NMR analysis) and *cis*-**167** (approx. 20  $\mu\text{mol}$ , 5% yield based on  $^1\text{H}$  NMR analysis) as colorless solid.



*trans*-**167**:  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , signals belonging to *trans*-**167** are marked with an A in the spectrum):  $\delta = 0.95$  (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 0.99 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 1.43-1.50 (m, 1 H, 3-H), 1.78-1.86 (m, 1 H, 5-H), 1.87-1.99 (m, 2 H, 3-H, 5-H), 2.40 (s, 3 H,  $\text{ArCH}_3$ ), 3.16-3.24 (m, 1 H, 4-H), 3.46 ( $m_c$ , 1 H, 1-H), 4.55 (d,  $J = 9.5$  Hz, 1 H, NH), 7.06-7.10 (m, 2 H, Ar-H), 7.14-7.19 (m, 1 H, Ar-H), 7.22-7.26 (m, 2 H, Ar-H), 7.27-7.31 (m, 2 H, Ar-H), 7.75-7.81 (m, 2 H, Ar-H). —  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 21.0$  ( $\text{CH}_3$ ), 21.7 ( $\text{ArCH}_3$ ), 26.7 ( $\text{CH}_3$ ), 39.4 (C-5), 39.7 (C-4), 42.4 (C-2), 48.8 (C-3), 62.7 (C-1), 126.1 (C-Ar), 127.0 (C-Ar), 127.2 (C-Ar), 128.6 (C-Ar), 129.8 (C-Ar), 138.3 (C-Ar), 143.5 (C-Ar), 146.5 (C-Ar). — The relative configuration was determined by NOESY.

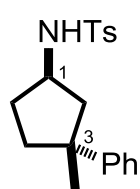


*cis*-**167**:  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , signals belonging to *cis*-**167** are marked with a B in the spectrum):  $\delta = 0.98$  (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 1.01 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 1.51-1.58 (m, 2 H, 3-H, 5-H), 1.87-1.99 (m, 1 H, 3-H), 2.04-2.12 (m, 1 H, 5-H), 2.42 (s, 3 H,  $\text{ArCH}_3$ ), 2.94-3.04 (m, 1 H, 4-H), 3.32-3.40 (m, 1 H, 1-H), 4.61 (d,  $J = 9.5$  Hz, 1 H, NH), 7.10-7.14 (m, 2 H, Ar-H), 7.14-7.19 (m, 1 H, Ar-H), 7.22-7.26 (m, 2 H, Ar-H), 7.27-7.31 (m, 2 H, Ar-H), 7.75-7.81 (m, 2 H, Ar-H). —  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 21.7$  ( $\text{ArCH}_3$ ), 25.1 ( $\text{CH}_3$ ), 28.7 ( $\text{CH}_3$ ), 40.0 (C-4), 40.2 (C-2), 40.6 (C-5), 47.6 (C-3), 63.1 (C-1), 126.3 (C-Ar), 127.0 (C-Ar), 127.2 (C-Ar), 128.6 (C-Ar), 129.8 (C-Ar), 138.2 (C-Ar), 143.4 (C-Ar), 144.7 (C-Ar). — The relative configuration was determined by NOESY.

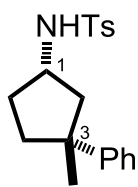
***N*-(3-Methyl-3-phenylcyclopentyl)-4-methylbenzenesulfonamide (173) and (174)**

According to table 16, entry 1: 1,4-Addition according to GP3 using ketimine **107** (99.7 mg, 400  $\mu\text{mol}$ ),  $[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$  (4.9 mg, 10  $\mu\text{mol}$ ), *rac*-binap (15.0 mg, 24.1  $\mu\text{mol}$ ), and  $\text{PhAlMe}_2$  (0.89 M in THF, 0.67 mL, 0.60 mmol), reaction time 17 h; hydrogenation according to GP5. The crude product (*dr* **173/174** 48:52) was purified by flash chromatography ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $R_f = 0.16$ ) to yield 75 mg of an inseparable mixture of **171** (approx. 7.6  $\mu\text{mol}$ , 19% yield based on  $^1\text{H}$  NMR analysis), **172** (approx. 55  $\mu\text{mol}$ , 14% yield based on  $^1\text{H}$  NMR analysis), **173** (approx. 6.5  $\mu\text{mol}$ , 16% yield based on  $^1\text{H}$  NMR analysis), and **174** (approx. 6.2  $\mu\text{mol}$ , 16% yield based on  $^1\text{H}$  NMR analysis) as colorless solid.

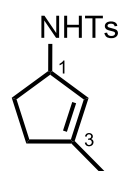
Due to the complexity of the spectra, only signals that could clearly be assigned are listed:



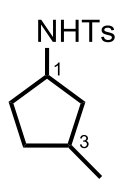
**173:**  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , signals belonging to **173** are marked with a C in the spectrum):  $\delta = 1.31$  (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 2.42-2.44 (m, 3 H,  $\text{ArCH}_3$ ), 3.68 (m<sub>c</sub>, 1 H, 1-H), 4.65 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1 H, NH), 7.14-7.22 (m, 3 H, Ar-H), 7.25-7.28 (m, 2 H, Ar-H), 7.28-7.32 (m, 2 H, Ar-H), 7.73-7.77 (m, 2 H, Ar-H). —  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 21.7$  ( $\text{ArCH}_3$ ), 31.5 ( $\text{CH}_3$ ), 54.1 (C-1). — The relative configuration was determined by NOESY.



**174:**  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , signals belonging to **174** are marked with a D in the spectrum):  $\delta = 1.19$  (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 2.44 (s, 3 H,  $\text{ArCH}_3$ ), 3.92 (m<sub>c</sub>, 1 H, 1-H), 4.41-4.43 (m, 1 H, NH), 7.14-7.22 (m, 3 H, Ar-H), 7.25-7.28 (m, 2 H, Ar-H), 7.28-7.32 (m, 2 H, Ar-H), 7.73-7.77 (m, 2 H, Ar-H). —  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 21.7$  ( $\text{ArCH}_3$ ), 30.5 ( $\text{CH}_3$ ), 54.07 (C-1). — The relative configuration was determined by NOESY.

***N*-(3-Methylcyclopent-2-en-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (171)**

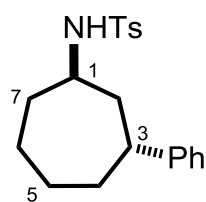
**171:**  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , signals belonging to **171** are marked with an A in the spectrum):  $\delta = 1.68$  (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 2.42-2.44 (m, 3 H,  $\text{ArCH}_3$ ), 4.32-4.38 (m, 1 H, 1-H), 4.39-4.41 (m, 1 H, NH), 5.05 (m<sub>c</sub>, 1 H, 2-H), 7.28-7.32 (m, 2 H, Ar-H), 7.73-7.77 (m, 2 H, Ar-H). —  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 16.7$  ( $\text{CH}_3$ ), 21.7 ( $\text{ArCH}_3$ ), 60.4 (C-1), 124.5 (C-2).

**N-(3-Methylcyclopentyl)-4-methylbenzenesulfonamide (172)**

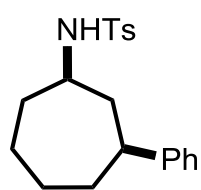
**$^1\text{H}$  NMR** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , signals belonging to **172** are marked with a B in the spectrum):  $\delta$  = 0.91 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3 H, *cis*- $\text{CH}_3$  or *trans*- $\text{CH}_3$ ), 0.95 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 3 H, *cis*- $\text{CH}_3$  or *trans*- $\text{CH}_3$ ), 2.42-2.44 (m, 3 H,  $\text{ArCH}_3$ ), 3.58 (m<sub>c</sub>, 1 H, 1-H), 4.51 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 1 H, NH), 7.28-7.32 (m, 2 H, Ar-H), 7.73-7.77 (m, 2 H, Ar-H). —  **$^{13}\text{C}$  NMR** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 20.9 ( $\text{CH}_3$ ), 21.7 ( $\text{ArCH}_3$ ), 55.1 (C-1).

**N-(3-Phenylcycloheptyl)-4-methylbenzenesulfonamide (177)**

According to table 17, entry 1: 1,4-Addition according to GP3 using ketimine **175** and its isomer **176** (2:1, 137 mg, 520  $\mu\text{mol}$ ),  $[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$  (6.4 mg, 13  $\mu\text{mol}$ ), *rac*-binap (19.0 mg, 30.5  $\mu\text{mol}$ ), and phenylzinc chloride (1.18 M in THF, 661  $\mu\text{L}$ , 780  $\mu\text{mol}$ ), reaction time 4 h. The crude product was dissolved in EtOH (10 mL), cooled to 0 °C, and treated with  $\text{NaBH}_4$  (197 mg, 5.21 mmol). After 20 min at 0 °C, the solution was warmed to room temperature and stirred for 4 d. The mixture was poured into HCl (1.0 M, 12 mL), extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 10 mL), and the combined organic layers were washed with brine (10 mL). The solution was dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude product (*dr* could not be determined from the crude product) was purified by flash chromatography ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $R_f$  = 0.25) to yield 31 mg of an inseparable mixture of *trans*-**177** (approx. 67  $\mu\text{mol}$ , 13% yield based on  $^1\text{H}$  NMR analysis) and *cis*-**177** (approx. 23.1  $\mu\text{mol}$ , 4% yield based on  $^1\text{H}$  NMR analysis) as colorless solid. Repeated flash chromatography yielded analytical samples of separated diastereomers.

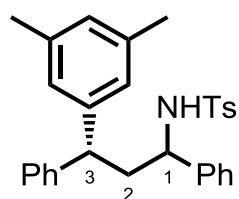


*trans*-**177**:  **$^1\text{H}$  NMR** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.35-1.49 (m, 2 H, 5-H, 6-H), 1.53-1.62 (m, 2 H, 4-H, 7-H), 1.65-1.74 (m, 1 H, 6-H), 1.78-1.93 (m, 5 H, 2 x 2-H, 4-H, 5-H, 7-H), 2.38 (s, 3 H,  $\text{ArCH}_3$ ), 2.69-2.79 (m, 1 H, 3-H), 3.64 (m, 1 H, 1-H), 4.72 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1 H, NH), 7.00-7.04 (m, 2 H, Ar-H), 7.11-7.16 (m, 1 H, Ar-H), 7.19-7.24 (m, 4 H, Ar-H), 7.69-7.73 (m, 2 H, Ar-H). —  **$^{13}\text{C}$  NMR** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 21.6 ( $\text{ArCH}_3$ ), 24.4 (C-6), 28.8 (C-5), 35.4 (C-7), 36.7 (C-4), 40.7 (C-3), 42.8 (C-2), 52.6 (C-1), 125.9 (C-Ar), 126.7 (C-Ar), 127.1 (C-Ar), 128.5 (C-Ar), 129.8 (C-Ar), 138.2 (C-Ar), 143.3 (C-Ar), 148.6 (C-Ar). — The relative configuration was determined by NOESY.



*cis*-**177**:  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.51-1.62 (m, 5 H), 1.65-1.74 (m, 2 H), 1.79-1.95 (m, 3 H), 2.39 (s, 3 H), 2.52-2.60 (m, 1 H), 3.39-3.48 (m, 1 H), 4.41 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1 H), 7.01-7.05 (m, 2 H), 7.12-7.17 (m, 1 H), 7.19-7.22 (m, 2 H), 7.22-7.25 (m, 2 H), 7.72-7.75 (m, 2 H). —  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 21.6, 23.4, 26.4, 36.2, 37.0, 43.3, 44.5, 54.9, 126.0, 126.6, 127.1, 128.5, 129.8, 138.3, 143.4, 148.4. — The relative configuration was determined by NOESY.

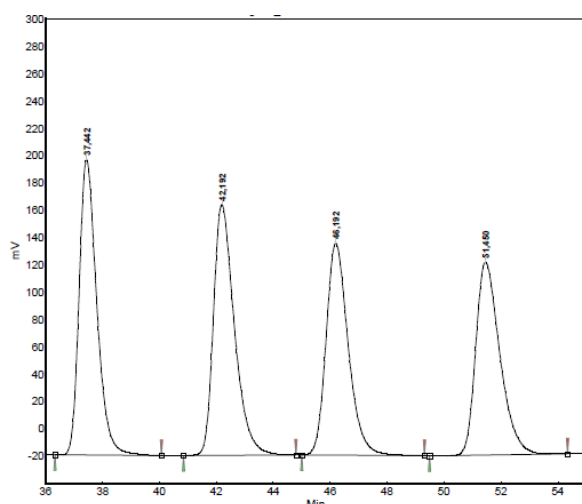
#### *N*-[3-(3,5-Dimethylphenyl)-1,3-diphenylpropyl]-4-methylbenzenesulfonamide (**180**)



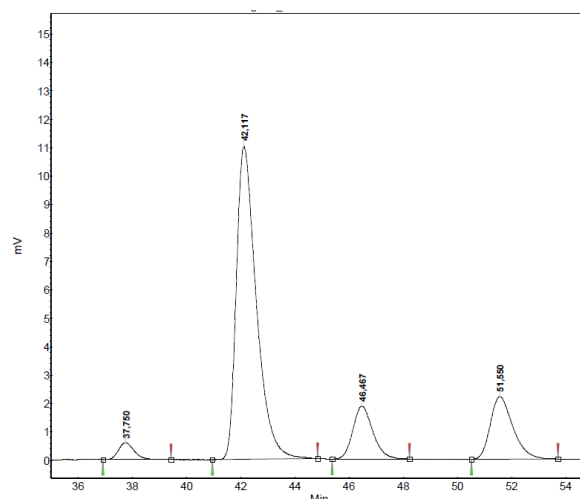
According to table 18, entry 3: 1,4-Addition according to GP3 using ketimine **61** (145 mg, 401  $\mu\text{mol}$ ),  $[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$  (4.9 mg, 9.9  $\mu\text{mol}$ ), (*R*)-binap (15.0 mg, 24.1  $\mu\text{mol}$ ), and 3,5-dimethylphenylzinc chloride (0.86 M in THF, 698  $\mu\text{L}$ , 0.60 mmol), reaction time 25 h; hydrogenation

according to GP5 using  $\text{RuCl}(p\text{-cymene})[(S,S)\text{-Ts-DPEN}]$  (12.7 mg, 20.0  $\mu\text{mol}$ ). The crude product (*dr* 70:30) was purified by flash chromatography (cyclohexane/EtOAc 15/1) to yield **180** (178 mg, 379  $\mu\text{mol}$ , 95%) as a colorless solid with a *dr* 70:30.

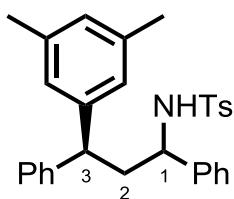
$R_f$  = 0.31 (cyclohexane/EtOAc 4/1). —  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , major diastereomer):  $\delta$  = 2.27 (s, 6 H, 2 x  $\text{ArCH}_3$ ), 2.36 (s, 3 H,  $\text{ArCH}_3$ ), 2.38-2.47 (m, 1 H, 2-H), 2.54-2.67 (m, 1 H, 2-H), 3.66 (m<sub>c</sub>, 1 H, 3-H), 4.00-4.14 (m, 1 H, 1-H), 4.74 (m<sub>c</sub>, 1 H, NH), 6.75 (m<sub>c</sub>, 2 H, Ar-H), 6.84 (m<sub>c</sub>, 1 H, Ar-H), 6.88-6.92 (m, 2 H, Ar-H), 7.05-7.31 (m, 10 H, Ar-H), 7.39-7.46 (m, 2 H, Ar-H). —  $^{13}\text{C NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , major diastereomer):  $\delta$  = 21.47 ( $\text{ArCH}_3$ ), 21.50 ( $\text{ArCH}_3$ ), 43.5 (C-2), 47.6 (C-3), 56.8 (C-1), 125.9 (C-Ar), 126.4 (C-Ar), 126.8 (C-Ar), 127.3 (C-Ar), 127.80 (C-Ar), 127.82 (C-Ar), 128.3 (C-Ar), 128.7 (C-Ar), 128.8 (C-Ar), 129.4 (C-Ar), 137.5 (C-Ar), 138.2 (C-Ar), 140.7 (C-Ar), 143.1 (C-Ar), 143.3 (C-Ar), 144.3 (C-Ar). — **ESI-HRMS** calcd. for  $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{NO}_2\text{SNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 492.1968; found 492.1967. — The enantiomeric excess was determined by HPLC (Daicel Chiralpak IB column coupled with a Daicel Chiralpak IA, isocratic elution: *n*-hexane/2-propanol 90/10, flow rate 0.5 mL/min); **retention times** of major diastereomer: 37.8 min (minor enantiomer), 42.1 min (major enantiomer): 92% *ee*; **retention times** of minor diastereomer: 46.5 min (minor enantiomer), 51.6 min (major enantiomer): 15% *ee*. — The (*R*)-configuration at C-3 of the major diastereomer was assigned in analogy to literature.<sup>[99b, 195]</sup>



Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area % [%]
1	UNKNOWN	37.442	26.25	216.0	154.4	26.252
2	UNKNOWN	42.192	26.56	183.6	156.3	26.562
4	UNKNOWN	46.192	23.77	155.1	139.8	23.772
3	UNKNOWN	51.450	23.41	141.0	137.7	23.413
Total			100.00	695.7	588.3	100.000



Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area % [%]
3	UNKNOWN	37.750	2.99	0.6	0.4	2.992
4	UNKNOWN	42.117	69.55	11.0	9.4	69.555
1	UNKNOWN	46.467	11.73	1.9	1.6	11.730
2	UNKNOWN	51.550	15.72	2.2	2.1	15.723
Total			100.00	15.6	13.5	100.000

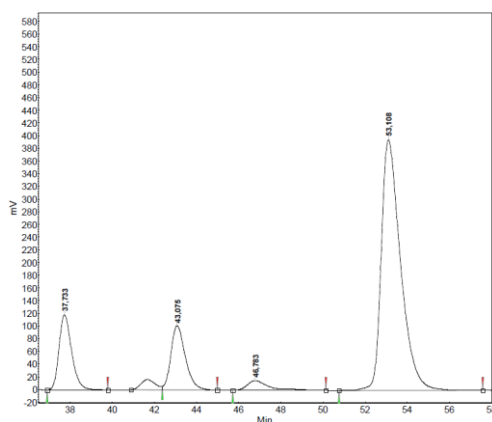


According to table 18, entry 4: 1,4-Addition according to GP3 using ketimine **61** (90.0 mg, 249  $\mu$ mol),  $[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$  (3.1 mg, 6.3  $\mu$ mol), (*S*)-binap (9.3 mg, 15  $\mu$ mol), 3,5-dimethylphenylzinc chloride (1.08 M in THF, 347  $\mu$ L, 375  $\mu$ mol), THF (1.5 mL), reaction time 25 h; hydrogenation according to GP5 using  $\text{RuCl}(p\text{-cymene})[(S,S)\text{-Ts-DPEN}]$  (**L28**, 8.0 mg, 13  $\mu$ mol). The crude product (*dr* 42:58) was purified by flash chromatography (cyclohexane/EtOAc 15/1) to yield *ent*-**180** (67 mg, 0.14 mmol, 57%) as a colorless oil with a *dr* 31:69.

$R_f = 0.31$  (cyclohexane/EtOAc 4/1). —  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , major diastereomer):  $\delta = 2.23$  (s, 6 H, 2 x  $\text{ArCH}_3$ ), 2.37 (s, 3 H,  $\text{ArCH}_3$ ), 2.38-2.47 (m, 1 H, 2-H), 2.61-2.74 (m, 1 H, 2-H), 3.58 (m<sub>c</sub>, 1 H, 3-H), 4.00-4.15 (m, 1 H, 1-H), 4.84-5.06 (m, 1 H, NH), 6.71 (m<sub>c</sub>, 2 H, Ar-H), 6.79 (m<sub>c</sub>, 1 H, Ar-H), 6.87-6.94 (m, 2 H, Ar-H), 7.05-7.33 (m, 10 H, Ar-H), 7.41-7.47 (m, 2 H, Ar-H). —  $^{13}\text{C NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , major diastereomer):  $\delta = 21.46$  ( $\text{ArCH}_3$ ), 21.50 ( $\text{ArCH}_3$ ), 43.2 (C-2), 47.6 (C-3), 56.9 (C-1), 125.5 (C-Ar), 126.6 (C-Ar), 126.9 (C-Ar), 127.3 (C-Ar), 127.9 (C-Ar), 128.1 (C-Ar), 128.2 (C-Ar), 128.77 (C-Ar), 128.80 (C-Ar), 129.4 (C-Ar), 137.5 (C-Ar), 138.1 (C-Ar), 140.5 (C-Ar), 143.1 (C-Ar), 143.5 (C-Ar), 144.1 (C-Ar). — The enantiomeric excess was determined by HPLC (Daicel Chiralpak IB column coupled with a Daicel Chiralpak IA column, isocratic elution: *n*-hexane/2-propanol 90/10, flow rate 0.5 mL/min); **retention times** of major diastereomer: 46.8 min (minor enantiomer), 53.1 min (major enantiomer): 92% *ee*; **retention times** of minor diastereomer:

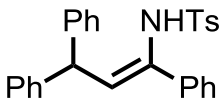


37.7 min (major enantiomer), 43.1 min (minor enantiomer): 1% *ee*. — The (*S*)-configuration at C-3 of the major diastereomer was assigned in analogy to literature.<sup>[99b, 195]</sup>



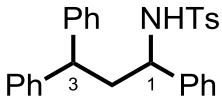
Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area % [%]
1	UNKNOWN	37.733	13.77	118.5	82.5	13.773
4	UNKNOWN	43.075	13.48	101.4	80.7	13.477
2	UNKNOWN	46.783	3.03	15.2	18.1	3.031
3	UNKNOWN	53.108	69.72	394.9	417.4	69.718
Total			100.00	630.1	598.7	100.000

#### *N*-[(*Z*)-1,3,3-Triphenylprop-1-en-1-yl]-4-methylbenzenesulfonamide (**184**)

 1,4-Addition according to GP3 using ketimine **61** (390 mg, 1.08 mmol),  $[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$  (13.6 mg, 27.6  $\mu\text{mol}$ ), *rac*-binap (40.3 mg, 65.5  $\mu\text{mol}$ ), phenylzinc chloride (1.01 M in THF, 1.6 mL, 1.62 mmol), and THF (6.8 mL), reaction time 25 h. Flash chromatography (cyclohexane/EtOAc 4/1) yielded **184** (398 mg, 905  $\mu\text{mol}$ , 84%) as a yellow solid

Analytical data were in accordance with those reported in the literature.<sup>[139]</sup>

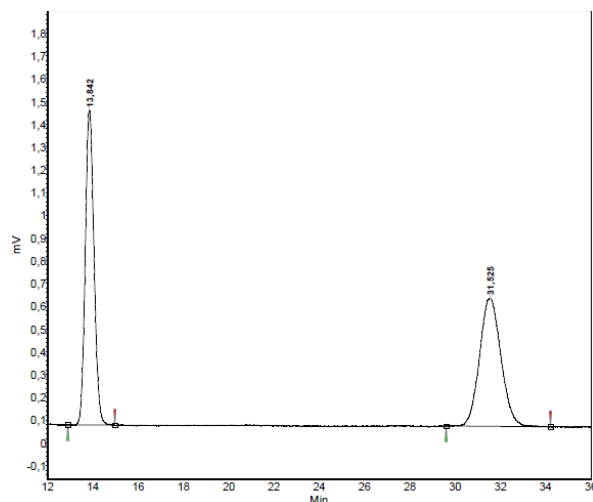
#### *N*-(1,3,3-Triphenylpropyl)-4-methylbenzenesulfonamide (**185**)

 According to table 17, entry 1: Hydrogenation according to GP5 using enamide **184** (87.9 mg, 200  $\mu\text{mol}$ ),  $\text{RuCl}(p\text{-cymene})[(S,S)\text{-Ts-DPEN}]$  (**L28**, 6.4 mg, 10  $\mu\text{mol}$ ),  $\text{HCOOH}/\text{NEt}_3$  (5/2, 126  $\mu\text{L}$ , 294  $\mu\text{mol}$ ), and  $\text{CH}_3\text{CN}$  (2.0 mL). Flash chromatography ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $R_f = 0.23$ ) yielded **185** (71 mg, 161  $\mu\text{mol}$ , 81%) as a yellow solid.

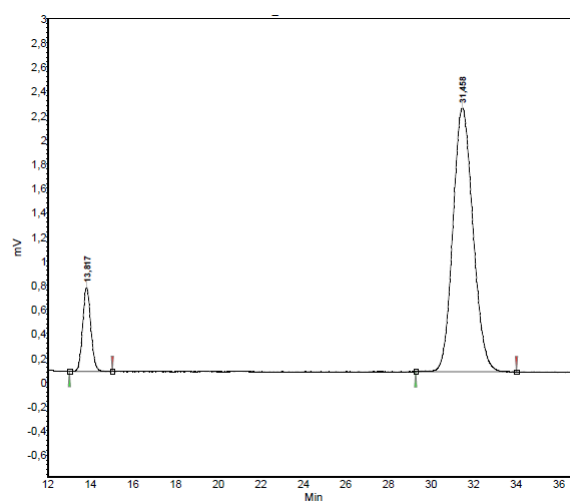
**IR:**  $\tilde{\nu} = 3267, 3028, 2926, 1598, 1493, 1450, 1321, 1154, 1090, 1057, 956, 910, 812, 744, 697, 664, 547 \text{ cm}^{-1}$ . —  **$^1\text{H}$  NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.32$  (s, 3 H,  $\text{ArCH}_3$ ), 2.37-2.44 (m, 1 H, 2-H), 2.56-2.66 (m, 1 H, 2-H), 3.71 ( $m_c$ , 1 H, 3-H), 4.05 ( $m_c$ , 1 H, 1-H), 5.35 (d,  $J = 7.4 \text{ Hz}$ , 1 H, *NH*), 6.86-6.92 (m, 2 H, Ar-H), 7.00-7.28 (m, 15 H, Ar-H), 7.40-7.46 (m, 2 H, Ar-H). —  **$^{13}\text{C}$  NMR** (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 21.5$  ( $\text{ArCH}_3$ ), 43.4 (C-2), 47.6 (C-3), 56.8 (C-1), 126.4 (Ar-C), 126.6 (Ar-C), 126.8 (Ar-C), 127.3 (Ar-C), 127.7 (Ar-C), 127.8 (Ar-C), 128.1 (Ar-C), 128.6 (Ar-C), 128.7 (2 x Ar-C), 129.4 (Ar-C), 137.5 (Ar-C), 140.6 (Ar-C), 143.0 (Ar-C), 143.4 (Ar-C), 144.1 (Ar-C). — **ESI-HRMS** calcd. for  $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{NO}_2\text{SNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 464.1656; found 464.1658. — The enantiomeric excess was determined by HPLC



(Daicel Chiralpak IC column, isocratic elution: *n*-hexane/2-propanol 80/20, flow rate 1.0 mL/min); **retention times**: 13.8 min (minor enantiomer), 31.5 min (major enantiomer): 77% *ee*.

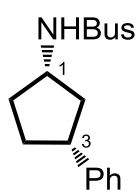


Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area % [%]
2	UNKNOWN	13.842	49.96	1.4	0.6	49.963
1	UNKNOWN	31.525	50.04	0.6	0.6	50.037
Total			100.00	1.9	1.2	100.000



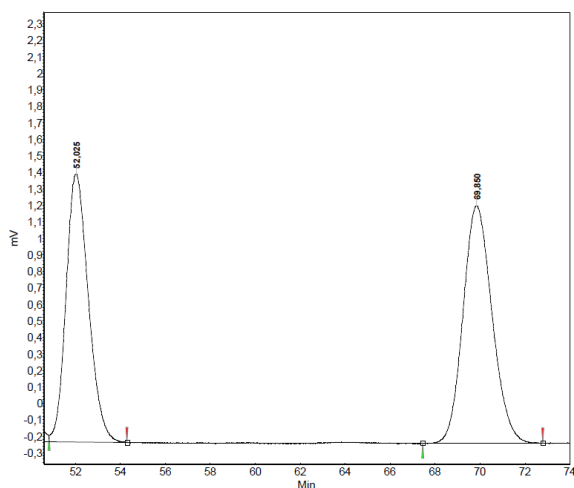
Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area % [%]
1	UNKNOWN	13.817	11.43	0.7	0.3	11.430
2	UNKNOWN	31.458	88.57	2.2	2.4	88.570
Total			100.00	2.9	2.7	100.000

### *N*-[(1*S*,3*R*)-3-Phenylcyclopentyl]-*tert*-butylsulfonamide (**189**)

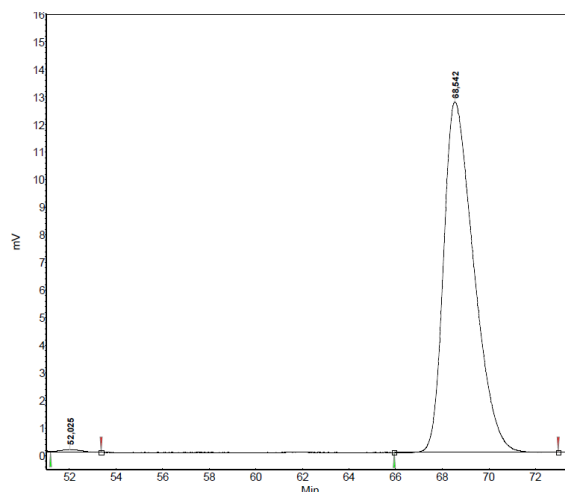


According to table 20, entry 4: Prepared according to GP7 using ketimine **98** (50.3 mg, 250  $\mu$ mol) and phenylzinc chloride (1.03 M in THF, 364  $\mu$ L, 375  $\mu$ mol), reaction time 1.5 h. The crude product [*dr* (*trans/cis*) 13:87] was purified by flash chromatography ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $R_f$  = 0.17) to yield **189** (44 mg, 0.16 mmol, 63%) as a colorless solid with a *dr* (*trans/cis*) 11:89.

**$^1\text{H}$  NMR** (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.41 (s, 9 H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.57-1.64 (m, 1 H, 2-H), 1.70-1.84 (m, 2 H, 4-H, 5-H), 2.06-2.13 (m, 1 H, 4-H), 2.19-2.27 (m, 1 H, 5-H), 2.54 ( $m_c$ , 1 H, 2-H), 3.00-3.10 (m, 1 H, 3-H), 3.91-4.00 (m, 1 H, 1-H), 4.28 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 1 H, NH), 7.18-7.24 (m, 3 H, Ar-H), 7.27-7.32 (m, 2 H, Ar-H). —  **$^{13}\text{C}$  NMR** (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 24.5 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 31.8 (C-4), 34.2 (C-5), 43.3 (C-2), 43.6 (C-3), 56.2 (C-1), 59.7 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 126.3 (C-Ar), 127.0 (C-Ar), 128.6 (C-Ar), 144.8 (C-Ar). — **ESI-HRMS** calcd. for  $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}_2\text{SNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 304.1342; found 304.1341. — The enantiomeric excess was determined by HPLC (Daicel Chiralpak IC column, isocratic elution: *n*-hexane/2-propanol 85/15, flow rate 0.3 mL/min); **retention times**: 52.0 min (minor enantiomer), 68.5 min (major enantiomer): 99% *ee*. — The relative configuration was determined by NOESY, and the absolute configuration was assigned in analogy to *trans*-**65**.

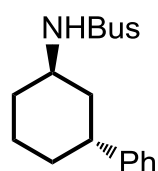


Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area % [%]
2	UNKNOWN	52.025	46.55	1.6	1.9	46.549
1	UNKNOWN	69.850	53.45	1.4	2.1	53.451
Total			100.00	3.1	4.0	100.000



Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area % [%]
2	UNKNOWN	52.025	0.57	0.1	0.1	0.568
1	UNKNOWN	68.542	99.43	12.7	19.0	99.432
Total			100.00	12.8	19.1	100.000

### *N*-[(1*R*,3*R*)-3-Phenylcyclohexyl]-*tert*-butylsulfonamide (**188**)

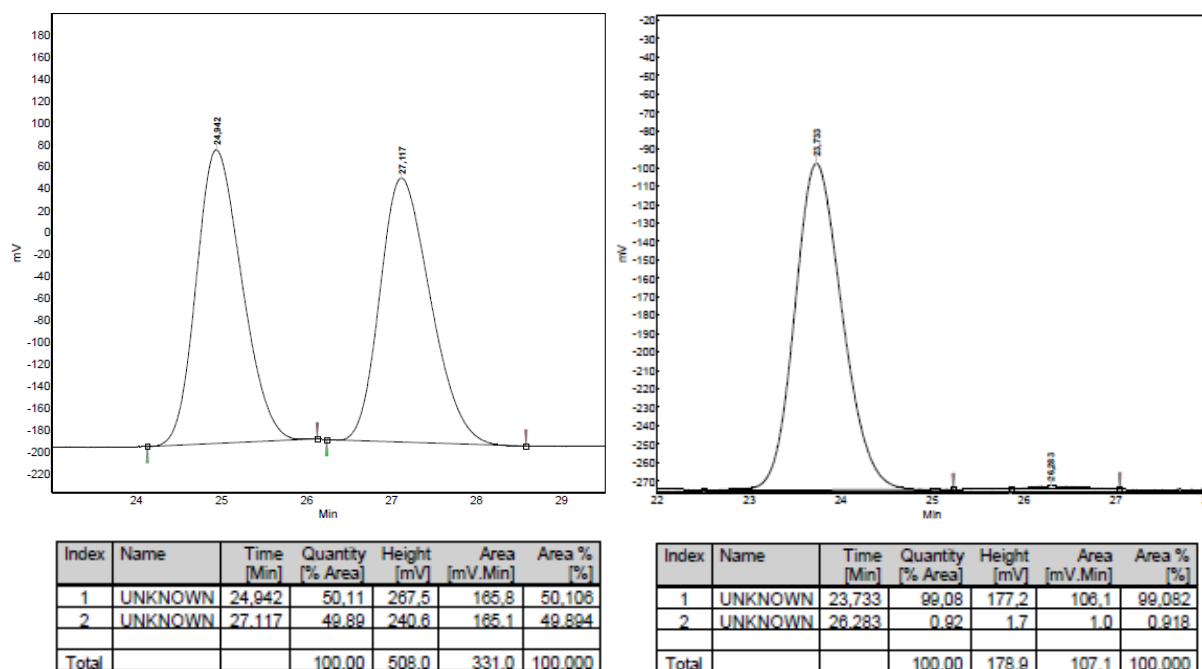


According to table 20, entry 1: Prepared according to GP7 using ketimine **89** (126 mg, 585  $\mu\text{mol}$ ),  $[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$  (7.2 mg, 15  $\mu\text{mol}$ ), (*R*)-binap (22.0 mg, 35.3  $\mu\text{mol}$ ), phenylzinc chloride (1.19 M in THF, 740  $\mu\text{L}$ , 881  $\mu\text{mol}$ ), and THF (3.7 mL), reaction time 30 min;  $\text{HCOOH}/\text{NEt}_3$  (5/2, 370  $\mu\text{L}$ , 881  $\mu\text{mol}$ ),

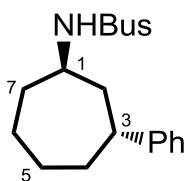
$\text{RuCl}(p\text{-cymene})[(S,S)\text{-Ts-DPEN}]$  (**L28**, 19.0 mg, 29.4  $\mu\text{mol}$ ), and  $\text{CH}_3\text{CN}$  (5.4 mL). The crude product [*dr* (*trans/cis*) >97:3] was purified by flash chromatography ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $R_f = 0.25$ ) to yield **188** (101 mg, 342  $\mu\text{mol}$ , 58%) as a colorless solid.

Analytical data were in accordance with those reported in the literature.<sup>[140]</sup>

$[\alpha]_D^{20} = -14.8$  (*c* 0.01,  $\text{CHCl}_3$ ). — **IR**:  $\tilde{\nu} = 3297, 3238, 2979, 2930, 2857, 1600, 1431, 1398, 1365, 1293, 1201, 1118, 1063, 1047, 1018, 928, 889, 840, 814, 754, 700, 675, 645, 592, 509 \text{ cm}^{-1}$ . — The enantiomeric excess was determined by HPLC (Daicel Chiralpak IC column, isocratic elution: *n*-hexane/2-propanol 95/5, flow rate 1.0 mL/min); **retention times**: 23.7 min (major enantiomer), 26.3 min (minor enantiomer): 98% *ee*. — The relative configuration was determined by NOESY, and the absolute configuration was assigned in analogy to *trans*-**65**.



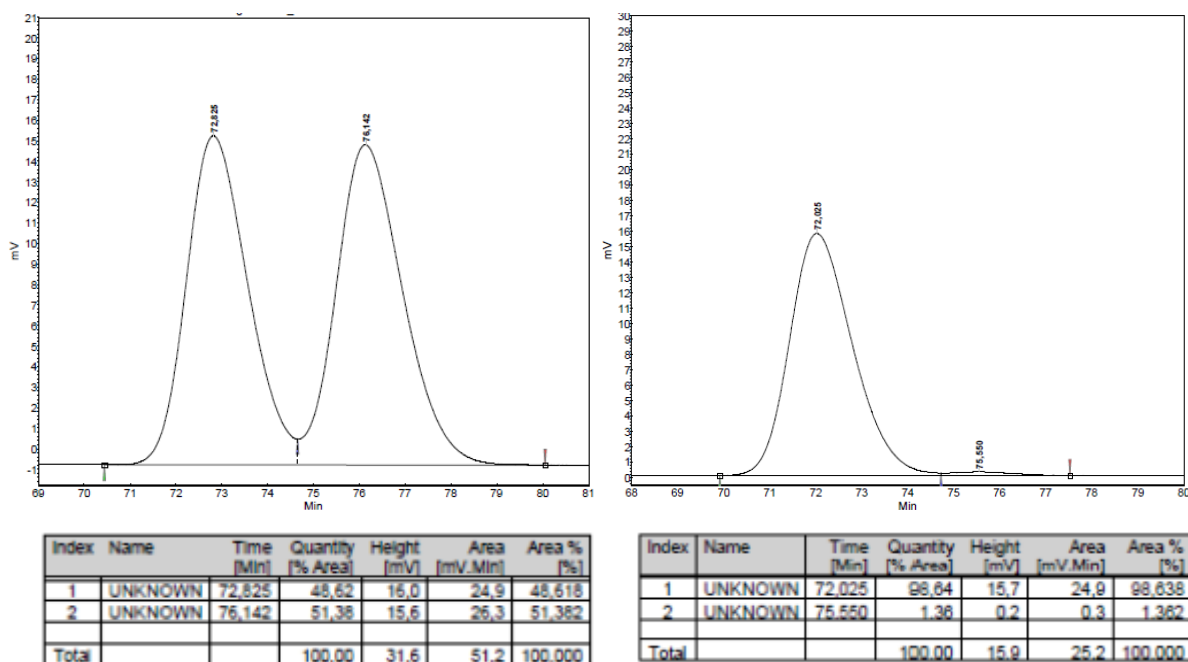
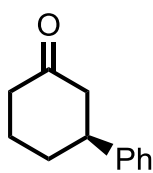
***N*-[*(1R,3R)*-3-Phenylcycloheptyl]-*tert*-butylsulfonamide (**190**)**



According to table 20, entry 2: Prepared according to GP7 using ketimine **99** (57.3 mg, 250  $\mu$ mol) and phenylzinc chloride (1.03 M in THF, 364  $\mu$ L, 375  $\mu$ mol), reaction time 1.5 h. The crude product [*dr* (*trans/cis*) 94:6] was purified by flash chromatography ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $R_f = 0.25$ ) to yield **190** (66 mg,

0.21 mmol, 85%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{20} = +12.7$  (c 0.01,  $\text{CHCl}_3$ ). — **IR**:  $\tilde{\nu} = 3278, 3026, 2923, 2857, 1600, 1451, 1365, 1296, 1208, 1123, 1050, 982, 917, 833, 754, 699, 667, 566, 522 \text{ cm}^{-1}$ . —  **$^1\text{H}$  NMR** (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.35$  (s, 9 H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.45-1.52 (m, 2 H, 5-H, 6-H), 1.65-1.78 (m, 2 H, 4-H, 7-H), 1.78-1.84 (m, 1 H, 6-H), 1.86-1.95 (m, 2 H, 4-H, 5-H), 2.03-2.09 (m, 1 H, 2-H), 2.10-2.20 (m, 2 H, 2-H, 7-H), 2.84 (tt,  $J = 3.2, 10.1 \text{ Hz}$ , 1 H, 3-H), 3.79 (m<sub>c</sub>, 1 H, 1-H), 4.31 (d,  $J = 9.6 \text{ Hz}$ , 1 H, NH), 7.15-7.20 (m, 3 H, Ar-H), 7.25-7.29 (m, 2 H, Ar-H). —  **$^{13}\text{C}$  NMR** (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 24.4$  ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 25.2 (C-6), 29.2 (C-5), 36.5 (C-4), 36.9 (C-7), 41.3 (C-3), 44.5 (C-2), 54.3 (C-1), 59.8 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 126.0 (C-Ar), 126.7 (C-Ar), 128.6 (C-Ar), 148.8 (C-Ar). — **ESI-HRMS** calcd. for  $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{NO}_2\text{SNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 332.1655; found 332.1656. — The enantiomeric excess was determined by HPLC (Daicel Chiralpak IC column, isocratic elution: *n*-hexane/2-propanol 90/10, flow rate 0.2 mL/min); **retention times**: 72.0 min (major enantiomer), 75.6 min (minor enantiomer): 97% *ee*. — The relative configuration was determined by NOESY, and the absolute configuration was assigned in analogy to *trans*-**65**.

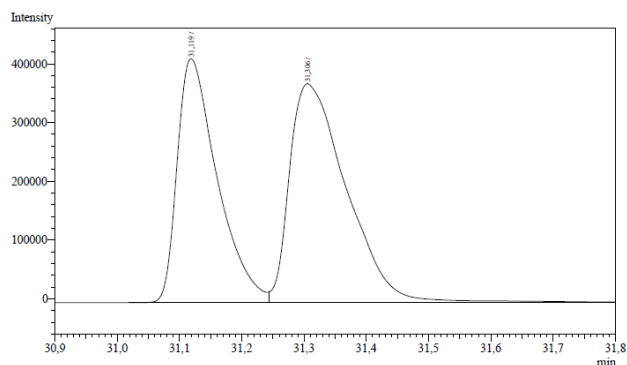
**(S)-3-Phenylcyclohexanone (11)**

According to table 21, entry 3: 1,4-Addition according to GP3 using ketimine **101** (73.8 mg, 250  $\mu\text{mol}$ ),  $[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$  (3.1 mg, 6.3  $\mu\text{mol}$ ), (*S*)-binap (9.3 mg, 15  $\mu\text{mol}$ ), and phenylzinc chloride (0.94 M in THF, 399  $\mu\text{L}$ , 375  $\mu\text{mol}$ ), reaction time 3 h. The crude product was dissolved in THF, cooled to 0  $^{\circ}\text{C}$  and HCl

(6 M, 359  $\mu\text{L}$ , 2.15 mmol) was added. After 1.5 h  $\text{K}_2\text{CO}_3$  was added, the mixture was stirred for 5 min at room temperature, and the suspension was filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure. Flash chromatography ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $R_f = 0.35$ ) yielded **11** (19 mg, 0.11 mmol, 44%) as a colorless oil.

Analytical data were in accordance with those reported in the literature.<sup>[101]</sup>

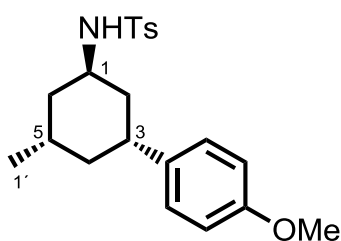
The enantiomeric excess was determined by GC analysis; see GP4: 13% *ee*.



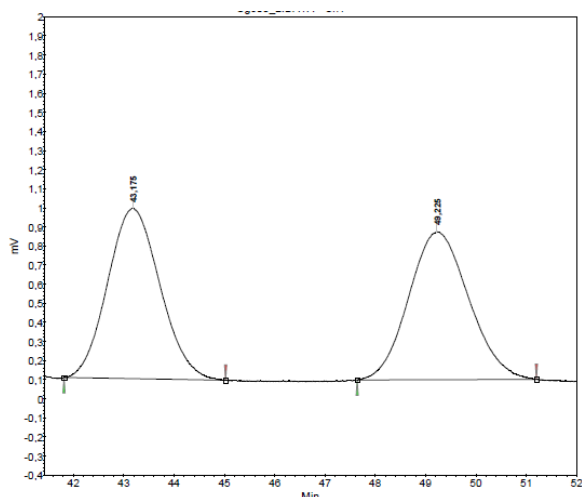
Peak#	Ret.Time	Area	Area%	Height
1	31.119	1852244	43.6897	414135
2	31.306	2387300	56.3103	372100
Total		4239544	100.0000	786235

***N*-[*(1R,3R,5S)*-3-(4-Methoxyphenyl)-5-methylcyclohexyl]-4-methylbenzenesulfonamide (**202**) and *N*-[*(1R,3R,5R)*-3-(4-Methoxyphenyl)-5-methylcyclohexyl]-4-methylbenzenesulfonamide (**203**)**

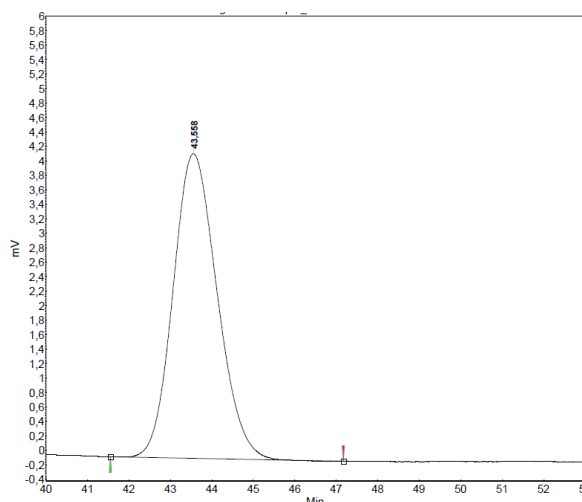
1,4-Addition according to GP3 using ketimine *rac*-**92** (135 mg, 513  $\mu$ mol), [RhCl(cod)]<sub>2</sub> (6.3 mg, 13  $\mu$ mol), (*R*)-binap (19.2 mg, 30.8  $\mu$ mol), and 4-methoxyphenylzinc chloride (0.78 M in THF, 987  $\mu$ L, 0.77 mmol), reaction time 2.5 h; hydrogenation according to GP5 using RuCl(*p*-cymene)[(*S,S*)-Ts-DPEN] (**L28**, 16.4 mg, 25.8  $\mu$ mol), reaction time 18 h. The crude product (*dr* **202/203** 44:56) was purified by repeated flash chromatography (cyclohexane/EtOAc 10/1) to yield 74 mg of a first fraction containing mainly compound **202** (approx. 0.17 mmol, 32% yield based on <sup>1</sup>H NMR analysis). As a second fraction, diastereomer **203** (80 mg, 0.21 mmol, 42%) was obtained as a colorless solid.



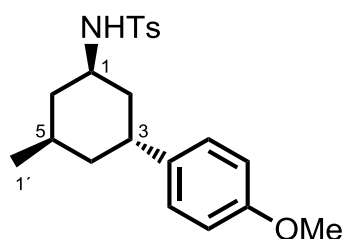
**202:**  $R_f$  = 0.29 (cyclohexane/EtOAc 3/1). — <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.95 (d,  $J$  = 6.2 Hz, 3 H, 1'-H), 1.09 (m<sub>c</sub>, 1 H, 4-H), 1.18 (m<sub>c</sub>, 1 H, 6-H), 1.49 (m<sub>c</sub>, 1 H, 2-H), 1.67-1.85 (m, 2 H, 5-H, 6-H), 1.89 (m<sub>c</sub>, 2 H, 2-H, 4-H), 2.50 (s, 3 H, ArCH<sub>3</sub>), 2.78 (m<sub>c</sub>, 1 H, 3-H), 3.78 (m<sub>c</sub>, 1 H, 1-H), 3.85 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 5.22-5.37 (m, 1 H, NH), 6.85-6.89 (m, 2 H, Ar-H), 7.02-7.08 (m, 2 H, Ar-H), 7.36-7.40 (m, 2 H, Ar-H), 7.90-7.91 (m, 2 H, Ar-H). — <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 21.6 (ArCH<sub>3</sub>), 22.4 (C-1'), 27.2 (C-5), 37.1 (C-3), 38.5 (C-2), 39.1 (C-6), 42.3 (C-4), 50.2 (C-1), 55.4 (OCH<sub>3</sub>), 113.9 (C-Ar), 127.2 (C-Ar), 127.7 (C-Ar), 129.8 (C-Ar), 138.1 (C-Ar), 138.2 (C-Ar), 143.4 (C-Ar), 158.0 (C-Ar). — **ESI-HRMS** calcd. for C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>3</sub>SNa [M+Na]<sup>+</sup>: 396.1604; found 396.1604. — The enantiomeric excess was determined by HPLC (Daicel Chiralpak IC column, isocratic elution: *n*-hexane/2-propanol 85/15, flow rate 1.0 mL/min); **retention times**: 43.6 min (major enantiomer), 49.2 min (minor enantiomer): >99.5% *ee*. — The relative configuration was determined by NOESY, and the absolute configuration was assigned in analogy to *trans*-**65**.



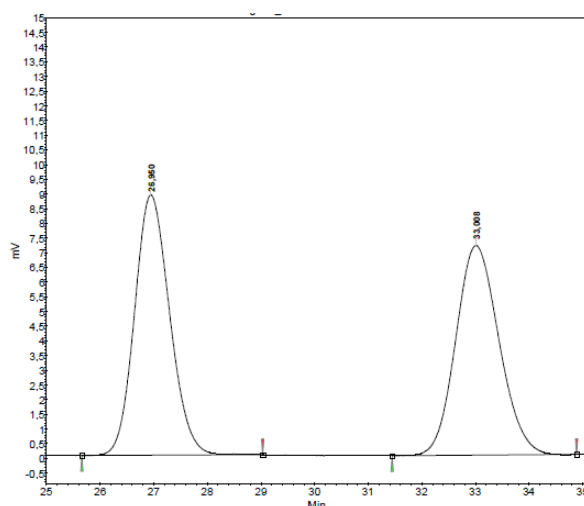
Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area % [%]
1	UNKNOWN	43.175	50.17	0.9	1.1	50.173
2	UNKNOWN	49.225	49.83	0.8	1.1	49.827
Total			100.00	1.7	2.1	100.000



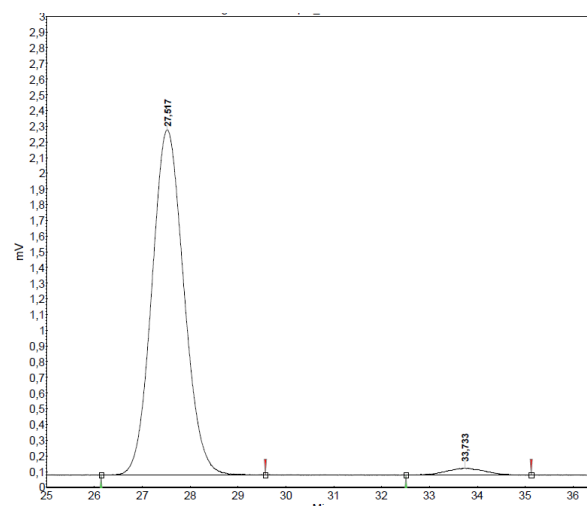
Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area % [%]
1	UNKNOWN	43.558	100.00	4.2	5.2	100.000
Total			100.00	4.2	5.2	100.000



**203:**  $R_f = 0.24$  (cyclohexane/EtOAc 3/1). —  $[\alpha]_D^{20} = -31.1$  ( $c$  0.01,  $\text{CHCl}_3$ ). —  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.86$  (d,  $J = 6.6$  Hz, 3 H, 1'-H), 0.93 (m<sub>c</sub>, 1 H, 6-H), 1.23-1.32 (m, 1 H, 4-H), 1.45-1.67 (m, 2 H, 2-H, 5-H), 1.79 (m<sub>c</sub>, 1 H, 6-H), 2.05 (m<sub>c</sub>, 1 H, 4-H), 2.25 (m<sub>c</sub>, 1 H, 2-H), 2.44 (s, 3 H,  $\text{ArCH}_3$ ), 3.09 (m<sub>c</sub>, 1 H, 3-H), 3.30 (m<sub>c</sub>, 1 H, 1-H), 3.80 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.47-4.62 (m, 1 H, NH), 6.79 (m<sub>c</sub>, 2 H, Ar-H), 7.02 (m<sub>c</sub>, 2 H, Ar-H), 7.29 (m<sub>c</sub>, 2 H, Ar-H), 7.74 (m<sub>c</sub>, 2 H, Ar-H). —  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 21.7$  ( $\text{ArCH}_3$ ), 22.3 ( $\text{C-1'}$ ), 27.0 ( $\text{C-5}$ ), 35.8 ( $\text{C-3}$ ), 37.2 ( $\text{C-2}$ ), 38.2 ( $\text{C-4}$ ), 42.7 ( $\text{C-6}$ ), 49.0 ( $\text{C-1}$ ), 55.4 ( $\text{OCH}_3$ ), 113.8 ( $\text{C-Ar}$ ), 127.3 ( $\text{C-Ar}$ ), 128.1 ( $\text{C-Ar}$ ), 129.8 ( $\text{C-Ar}$ ), 135.2 ( $\text{C-Ar}$ ), 138.2 ( $\text{C-Ar}$ ), 143.3 ( $\text{C-Ar}$ ), 157.6 ( $\text{C-Ar}$ ). — **ESI-HRMS** calcd. for  $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}_3\text{SNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 396.1604; found 396.1604. — The enantiomeric excess was determined by HPLC (Daicel Chiralpak IC column, isocratic elution: *n*-hexane/2-propanol 85/15, flow rate 1.0 mL/min); **retention times**: 27.5 min (major enantiomer), 33.7 min (minor enantiomer): 95% *ee*. — The relative configuration was determined by NOESY, and the absolute configuration was assigned in analogy to *trans*-**65**.

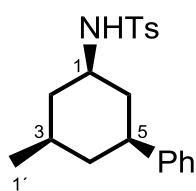


Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area % [%]
1	UNKNOWN	26.950	50.26	8.9	6.7	50.265
2	UNKNOWN	33.008	49.74	7.1	6.6	49.735
Total			100.00	16.0	13.4	100.000



Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area % [%]
2	UNKNOWN	27.517	97.65	2.2	1.7	97.650
1	UNKNOWN	33.733	2.35	0.0	0.0	2.350
Total			100.00	2.2	1.7	100.000

#### *N*-[(1*R*,3*R*,5*S*)-3-Methyl-5-phenylcyclohexyl]-4-methylbenzenesulfonamide (**204**)

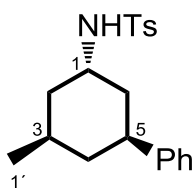


1,4-Addition according to GP3 using ketimine (*R*)-**92** (70.0 mg, 266  $\mu$ mol), [RhCl(cod)]<sub>2</sub> (1.3 mg, 2.6  $\mu$ mol), (*S*)-binap (4.0 mg, 6.4  $\mu$ mol), and phenylzinc chloride (1.20 M in THF, 332  $\mu$ L, 398  $\mu$ mol), reaction time 2.5 h; reduction according to GP6, reaction time 21 h. The *dr* of the crude product

was determined as 82:18:0:0 (**204/205/206/207**) by <sup>1</sup>H NMR spectroscopy. Flash chromatography (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, *R*<sub>f</sub> = 0.39) yielded **204** (57 mg, 0.17 mmol, 62%) as a colorless solid and **205** (17 mg, 49  $\mu$ mol, 19%) as a colorless oil.

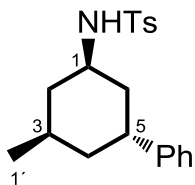
**Mp**: 141 °C. — [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +44.3 (*c* 0.01, CH<sub>3</sub>Cl). — **IR**:  $\tilde{\nu}$  = 3270, 3244, 2948, 2923, 2852, 1599, 1494, 1442, 1367, 1324, 1313, 1289, 1254, 1156, 1089, 1041, 946, 908, 894, 876, 853, 839, 812, 755, 697, 664, 602, 574, 562, 538 cm<sup>-1</sup>. — **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.84–0.93 (m, 4 H, 6-H, 1'-H), 0.95–1.05 (m, 1 H, 4-H), 1.22–1.30 (m, 1 H, 2-H), 1.51–1.60 (m, 1 H, 3-H), 1.78 (m<sub>c</sub>, 1 H, 4-H), 1.91 (m<sub>c</sub>, 1 H, 2-H), 2.00 (m<sub>c</sub>, 1 H, 6-H), 2.42 (s, 3 H, ArCH<sub>3</sub>), 2.54 (tt, *J* = 3.3, 12.3 Hz, 1 H, 5-H), 3.29 (m<sub>c</sub>, 1 H, 1-H), 4.60–4.76 (m, 1 H, NH), 7.06–7.14 (m, 2 H, Ar-H), 7.15–7.20 (m, 1 H, Ar-H), 7.23–7.32 (m, 4 H, Ar-H), 7.78 (m<sub>c</sub>, 2 H, Ar-H). — **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 21.6 (ArCH<sub>3</sub>), 22.1 (C-1'), 31.8 (C-3), 41.1 (C-6), 41.9 (C-4), 42.5 (C-2), 42.7 (C-5), 53.1 (C-1), 126.4 (C-Ar), 126.8 (C-Ar), 127.1 (C-Ar), 128.5 (C-Ar), 129.8 (C-Ar), 138.5 (C-Ar), 143.3 (C-Ar), 145.7 (C-Ar). — **EI-HRMS** calcd. for C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub>S [M]<sup>+</sup>: 343.1606; found 343.1598. — The configuration was determined by NOESY.



***N*-[(1*S*,3*R*,5*S*)-3-Methyl-5-phenylcyclohexyl]-4-methylbenzenesulfonamide (**205**)**

1,4-Addition according to GP3 using ketimine (*R*)-**92** (80 mg, 0.30 mmol), [RhCl(cod)]<sub>2</sub> (1.5 mg, 3.0 μmol), (*S*)-binap (4.5 mg, 7.2 μmol), and phenylzinc chloride (1.13 M in THF, 404 μL, 456 μmol), reaction time 2.5 h; hydrogenation according to GP5, reaction time 17 h. The *dr* of the crude product was determined as 0:100:0:0 (**204/205/206/207**) by <sup>1</sup>H NMR spectroscopy. Flash chromatography (cyclohexane/EtOAc 10/1) yielded **205** (90 mg, 0.26 mmol, 86%) as a colorless solid.

*R*<sub>f</sub> = 0.50 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). — *Mp*: 63 °C. — [*α*]<sub>D</sub><sup>23</sup> = −41.8 (*c* 0.01, CHCl<sub>3</sub>). — *IR*:  $\tilde{\nu}$  = 3252, 2954, 2913, 2871, 2844, 1600, 1494, 1445, 1378, 1352, 1330, 1319, 1305, 1290, 1259, 1167, 1145, 1126, 1093, 1070, 1023, 1015, 964, 939, 918, 900, 886, 857, 819, 804, 760, 702, 685, 665, 626, 596, 551, 531, 503 cm<sup>−1</sup>. — <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.87 (d, *J* = 6.4 Hz, 3 H, 1'-H), 1.02–1.15 (m, 2 H, 2-H, 4-H), 1.41–1.49 (m, 1 H, 6-H), 1.66–1.77 (m, 2 H, 2-H, 3-H), 1.80–1.87 (m, 2 H, 4-H, 6-H), 2.42 (s, 3 H, ArCH<sub>3</sub>), 2.72 (tt, *J* = 3.3, 12.7 Hz, 1 H, 5-H), 3.71 (m<sub>c</sub>, 1 H, 1-H), 4.97–5.06 (m, 1 H, NH), 7.02–7.06 (m, 2 H, Ar-H), 7.14–7.18 (m, 1 H, Ar-H), 7.22–7.26 (m, 2 H, Ar-H), 7.30 (m<sub>c</sub>, 2 H, Ar-H), 7.81 (m<sub>c</sub>, 2 H, Ar-H). — <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 21.6 (ArCH<sub>3</sub>), 22.4 (C-1'), 27.2 (C-3), 38.1 (C-5), 38.2 (C-6), 39.2 (C-2), 42.0 (C-4), 50.2 (C-1), 126.3 (C-Ar), 126.9 (C-Ar), 127.2 (C-Ar), 128.5 (C-Ar), 129.9 (C-Ar), 138.1 (C-Ar), 143.5 (C-Ar), 146.0 (C-Ar). — *EI-HRMS* calcd. for C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub>S [M]<sup>+</sup>: 343.1606; found 343.1600. — The configuration was determined by NOESY.

***N*-[(1*R*,3*R*,5*R*)-3-Methyl-5-phenylcyclohexyl]-4-methylbenzenesulfonamide (**206**)**

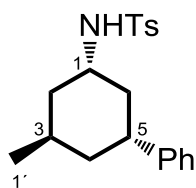
1,4-Addition according to GP3 using ketimine (*R*)-**92** (80.0 mg, 304 μmol), [RhCl(cod)]<sub>2</sub> (1.5 mg, 3.0 μmol), (*R*)-binap (4.5 mg, 7.2 μmol), and phenylzinc chloride (1.13 M in THF, 404 μL, 456 μmol), reaction time 2.5 h; hydrogenation according to GP5 using RuCl(*p*-cymene)[(*S,S*)-Ts-DPEN] (**L28**), reaction time 17 h. The *dr* of the crude product was determined as 0:0:98:2 (**204/205/206/207**) by <sup>1</sup>H NMR spectroscopy. Flash chromatography (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, *R*<sub>f</sub> = 0.25) yielded **206** (94 mg, 0.27 mmol, 90%) as a colorless oil.

[*α*]<sub>D</sub><sup>20</sup> = −34.2 (*c* 0.01, CHCl<sub>3</sub>). — *IR*:  $\tilde{\nu}$  = 3270, 3028, 2927, 2868, 1599, 1495, 1440, 1316, 1154, 1091, 1053, 949, 912, 877, 813, 760, 701, 662, 553, 506 cm<sup>−1</sup>. — <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.86 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H, 1'-H), 0.95 (m<sub>c</sub>, 1 H, 2-H), 1.23–1.37 (m, 1 H, 4-H), 1.43–1.66 (m, 2 H, 3-H, 6-H), 1.80 (m<sub>c</sub>, 1 H, 2-H), 2.09 (m<sub>c</sub>, 1 H, 4-H), 2.28 (m<sub>c</sub>, 1 H, 6-H), 2.43 (s, 3 H, ArCH<sub>3</sub>), 3.14 (m<sub>c</sub>, 1 H, 5-H), 3.30 (m<sub>c</sub>, 1 H, 1-H), 4.55–4.78 (m, 1 H, NH), 7.05–



7.33 (m, 7 H, Ar-H), 7.69-7.79 (m, 2 H, Ar-H). —  $^{13}\text{C}$  NMR (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 21.6 (ArCH<sub>3</sub>), 22.3 (C-1'), 27.0 (C-3), 36.5 (C-5), 36.8 (C-6), 38.0 (C-4), 42.6 (C-2), 49.0 (C-1), 125.7 (C-Ar), 127.1 (C-Ar), 127.3 (C-Ar), 128.4 (C-Ar), 129.8 (C-Ar), 138.1 (C-Ar), 143.29 (C-Ar), 143.31 (C-Ar). — **ESI-HRMS** calcd. for  $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_2\text{SNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 366.1498; found 366.1491. — The configuration was determined by NOESY.

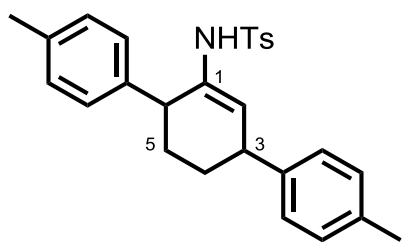
***N*-[(1*S*,3*R*,5*R*)-3-Methyl-5-phenylcyclohexyl]-4-methylbenzenesulfonamide (**207**)**



1,4-Addition according to GP3 using ketimine (*R*)-**92** (80.0 mg, 304  $\mu\text{mol}$ ),  $[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$  (1.5 mg, 3.0  $\mu\text{mol}$ ), (*R*)-binap (4.5 mg, 7.2  $\mu\text{mol}$ ), and phenylzinc chloride (1.13 M in THF, 404  $\mu\text{L}$ , 456  $\mu\text{mol}$ ), reaction time 2.5 h; reduction according to GP6, reaction time 21 h. The *dr* of the crude product was determined as 0:0:38:62 (**204/205/206/207**) by  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy. Flash chromatography ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $R_f$  = 0.25) yielded an inseparable mixture of **206** and **207** (89 mg, 0.26 mmol, 85%) as a colorless solid in a 37:63 ratio. This corresponds to a 31% yield of **206** and a 54% yield of **207**.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , major diastereomer):  $\delta$  = 0.99 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 3 H, 1'-H), 1.24-1.39 (m, 2 H, 2-H, 6-H), 1.47-1.67 (m, 3 H, 2-H, 2 x 4-H), 2.00-2.05 (m, 1 H, 6-H), 2.14 ( $m_c$ , 1 H, 3-H), 2.41 (s, 3 H, ArCH<sub>3</sub>), 2.77 (tt,  $J$  = 3.7, 12.2 Hz, 1 H, 5-H), 3.48 ( $m_c$ , 1 H, 1-H), 4.65-4.83 (m, 1 H, NH), 7.07-7.12 (m, 2 H, Ar-H), 7.14-7.18 (m, 1 H, Ar-H), 7.21-7.30 (m, 4 H, Ar-H), 7.78 ( $m_c$ , 2 H, Ar-H). —  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , major diastereomer):  $\delta$  = 18.4 (C-1'), 21.6 (ArCH<sub>3</sub>), 28.2 (C-3), 37.4 (C-5), 38.6 (C-4), 39.3 (C-2), 42.0 (C-6), 49.1 (C-1), 126.3 (C-Ar), 126.9 (C-Ar), 127.0 (C-Ar), 128.5 (C-Ar), 129.8 (C-Ar), 138.6 (C-Ar), 143.3 (C-Ar), 145.8 (C-Ar). — **ESI-HRMS** calcd. for  $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_2\text{SNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 366.1498; found 366.1494. — The configuration was determined by NOESY.

***N*-(3,5-*para*-Tolylcyclohex-1-enyl)-4-methylbenzenesulfonamide (**219**)**

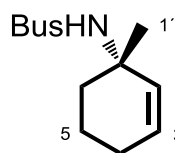


A mixture of (*S*)-*N*-[(*S,E*)-1,3-diphenylallyl]-2-methylpropane-2-sulfonamide (**L34**, 7.5 mg, 24  $\mu\text{mol}$ ),  $[\text{RhCl}(\text{C}_2\text{H}_4)_2]_2$  (3.9 mg, 10  $\mu\text{mol}$ ), and ketimine **63** (99.7 mg, 400  $\mu\text{mol}$ ) was stirred for 30 min under reduced pressure. THF (2.5 mL) was added and the resulting solution was stirred for 45 min at room temperature. The *para*-tolylzinc chloride (0.85 M in THF, 706  $\mu\text{L}$ , 600  $\mu\text{mol}$ ) was added in one portion and the dark red solution was stirred for 1.5 h. The mixture was then poured into a stirred mixture of MTBE (32 mL),  $\text{NaHCO}_3$  (1.50 g), and  $\text{H}_2\text{O}$  (0.8 mL) and

dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. After addition of activated charcoal, the suspension was filtered over Celite<sup>®</sup>, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude reaction mixture was dissolved in THF (10 mL), cooled to 0 °C, HCl (6 M, 574 µL, 3.44 mmol) was added, and the mixture was stirred for 30 min. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (800 mg, 5.78 mmol) was added, the mixture stirred for 10 min, filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, *R*<sub>f</sub> = 0.41) to yield **213** (36 mg, 0.14 mmol, 36%) and **219** (4.0 mg, 9.3 µmol, 2%) as a colorless oil.

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.42-1.48 (m, 1 H, 4-H), 1.56-1.63 (m, 1 H, 5-H), 1.68-1.80 (m, 1 H, 4-H), 1.81-1.90 (m, 1 H, 5-H), 2.34 (m<sub>c</sub>, 6 H, 2 x ArCH<sub>3</sub>), 2.52 (s, 3 H, ArCH<sub>3</sub>), 3.09 (m<sub>c</sub>, 1 H, 6-H), 3.51 (m<sub>c</sub>, 1 H, 3-H), 5.48 (s, 1 H, NH), 5.88 (m<sub>c</sub>, 1 H, 2-H), 6.86-6.89 (m, 2 H, Ar-H), 6.94-6.98 (m, 2 H, Ar-H), 7.05-7.10 (m, 4 H, Ar-H), 7.31-7.35 (m, 2 H, Ar-H), 7.64-7.68 (m, 2 H, Ar-H). — **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, determined from the HSQC): δ = 21.0 (2 x ArCH<sub>3</sub>), 21.6 (ArCH<sub>3</sub>), 28.4 (C-4), 30.0 (C-5), 40.4 (C-3), 43.9 (C-6), 116.6 (C-2), 127.5 (C-Ar), 127.8 (C-Ar), 128.2 (C-Ar), 129.4 (2 x C-Ar), 129.5 (C-Ar), 133.5 (C-1), 135.6 (C-Ar), 136.0 (C-Ar), 136.9 (C-Ar), 138.0 (C-Ar), 142.3 (C-Ar), 143.8 (C-Ar). — **ESI-HRMS** calcd. for C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>2</sub>SNa [M+Na]<sup>+</sup>: 454.1811; found 454.1809.

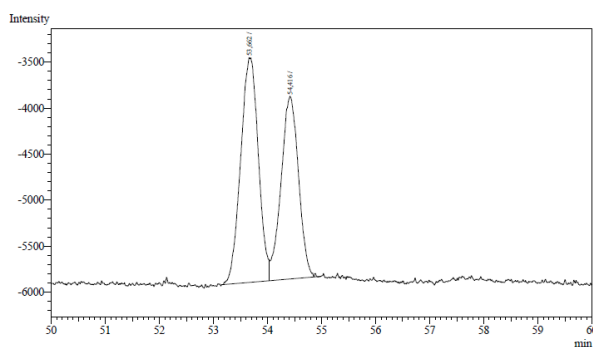
**(S)-N-(1-Methylcyclohex-2-en-1-yl)-tert-butylsulfonamide (ent-246)**



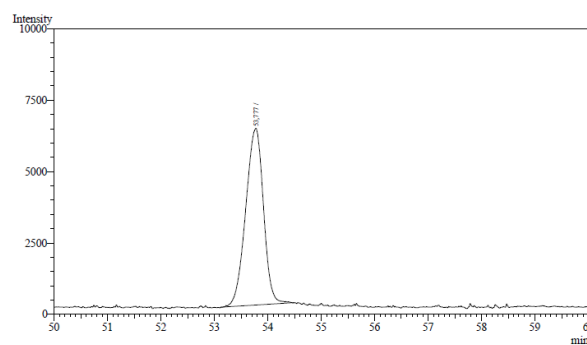
According to table 26, entry 2: A mixture of [RhCl(cod)]<sub>2</sub> (2.5 mg, 5.1 µmol), (*R*)-binap (7.5 mg, 12 µmol), and ketimine **89** (43.5 mg, 202 µmol) was stirred for 30 min under reduced pressure. Et<sub>2</sub>O (1.0 mL) was added, and the resulting solution was stirred for 30 min at room temperature. Trimethyl aluminium (0.03 mL, 0.3 mmol) was added in one portion and the solution was stirred for 20 h. The mixture was then poured into a stirred mixture of MTBE (8 mL), NaHCO<sub>3</sub> (612 mg), and H<sub>2</sub>O (0.2 mL), stirred for 5 min, and dried over MgSO<sub>4</sub>. After addition of activated charcoal, the suspension was filtered over Celite<sup>®</sup>, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, *R*<sub>f</sub> = 0.17) yielded *ent*-**246** (15 mg, 65 µmol, 32%) as a colorless oil.

**Mp**: 59 °C. — **[α]<sub>D</sub><sup>19</sup>** = −44.7 (*c* 0.0018, CHCl<sub>3</sub>). — **IR**:  $\tilde{\nu}$  = 3274, 3028, 2934, 2873, 2835, 1725, 1448, 1434, 1394, 1366, 1329, 1295, 1264, 1192, 1130, 1104, 1068, 1010, 970, 879, 858, 843, 807, 734, 693, 668, 592, 551, 519 cm<sup>−1</sup>. — **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.39 (s, 9 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.49 (s, 3 H, 1'-H), 1.62-1.71 (m, 2 H, 5-H, 6-H), 1.72-1.80 (m, 1 H, 5-H), 1.92-2.00 (m, 1 H, 4-H), 2.01-2.15 (m, 2 H, 4-H, 6-H), 3.57 (s, 1 H, NH), 5.72-5.78 (m, 2 H, 2-H, 3-H). — **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 19.1 (C-5), 24.5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 24.9 (C-4), 28.7

(C-1'), 37.4 (C-6), 56.7 (C-1), 59.8 ( $C(CH_3)_3$ ), 129.2 (C-3), 132.7 (C-2). — **EI-HRMS** calcd. for  $C_{11}H_{21}NO_2S$   $[M]^+$ : 231.1293; found 231.1294. — The enantiomeric excess was determined by GC (Cyclodextrin TA; 2 min 100 °C isothermal  $\rightarrow$  0.5 K min $^{-1}$  to 115 °C  $\rightarrow$  15 min isothermal  $\rightarrow$  0.5 K min $^{-1}$  to 130 °C; 45 cm s $^{-1}$  gas flow); **retention times**: 53.7 min (major enantiomer), 54.4 min (minor enantiomer): >99% *ee*. — The absolute configuration was assigned in analogy to **240**.



Peak#	Ret.Time	Area	Area%	Height
1	53,662	55443	55,2922	2445
2	54,416	44830	44,7078	1988
<b>Total</b>		100273	100,0000	4433



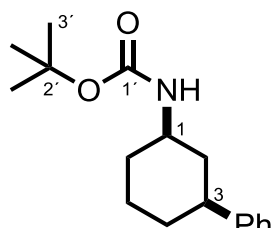
Peak#	Ret.Time	Area	Area%	Height
1	53,777	142519	100,0000	6183
<b>Total</b>		142519	100,0000	6183

## IV. Experiments According to Chapter C.III.

**GP8, General Procedure for the Boc Protection:** 4-(Dimethylamino)pyridine was added to a solution of the respective *N*-tosylamid (285  $\mu\text{mol}$ ) and di-*tert*-butyldicarbonate in  $\text{CH}_3\text{CN}$  and the reaction mixture was stirred for the given time at room temperature. The solvent was evaporated and the residue was dissolved in MTBE (5 mL) and washed with saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (2 x 5 mL), saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$  (5 mL), and brine (5 mL). The organic layer was dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure.

**GP9, General Procedure for the Detosylation:** The crude Boc-protected Amid was dissolved in MeOH, Mg-powder was added, and the mixture was ultrasonicated for 1 h. The mixture was filtered over Celite<sup>®</sup> and the filtrate was concentrated under reduced pressure.

### 3-Phenylcyclohexyl-*tert*-butylcarbamate (*cis*-270)

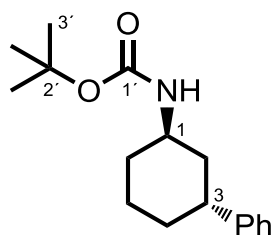


Boc protection according to GP8 using 4-(dimethylamino)pyridine (3.7 mg, 30  $\mu\text{mol}$ ), *cis*-**65** (94.0 mg, 285  $\mu\text{mol}$ ), di-*tert*-butyldicarbonate (73.6 mg, 337  $\mu\text{mol}$ ) in  $\text{CH}_3\text{CN}$  (1.0 mL), reaction time 19 h; detosylation according to GP9 using MeOH (3.6 mL) and Mg-powder (34.6 mg, 1.42 mmol). Flash chromatography

(cyclohexane/EtOAc 15/1,  $R_f = 0.21$ ) yielded *cis*-**270** (76 mg, 0.28 mmol, 98%) as a colorless solid.

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.06$ -1.15 (m, 1 H, 6-H), 1.19-1.27 (m, 1 H, 2-H), 1.30-1.39 (m, 1 H, 4-H), 1.44 (s, 9 H, 3'-H), 1.48-1.55 (m, 1 H, 5-H), 1.83-1.93 (m, 2 H, 4-H, 5-H), 2.02-2.08 (m, 1 H, 6-H), 2.20 (m<sub>c</sub>, 1 H, 2-H), 2.63 (tt,  $J = 3.1, 12.3$  Hz, 1 H, 3-H), 3.58 (m<sub>c</sub>, 1 H, 1-H), 4.42 (m<sub>c</sub>, 1 H, NH), 7.16-7.22 (m, 3 H, Ar-H), 7.27-7.32 (m, 2 H, Ar-H). — **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 25.4$  (C-5), 28.6 (C-3'), 33.3 (C-4), 33.4 (C-6), 41.6 (C-2), 43.4 (C-3), 50.2 (C-1), 79.3 (C-2'), 126.3 (C-Ar), 126.9 (C-Ar), 128.5 (C-Ar), 146.4 (C-Ar), 155.3 (C-1'). — **ESI-HRMS** calcd. for  $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_2\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 298.1778; found 298.1776.

### (1*R*,3*R*)-3-Phenylcyclohexyl-*tert*-butylcarbamate (*trans*-270)



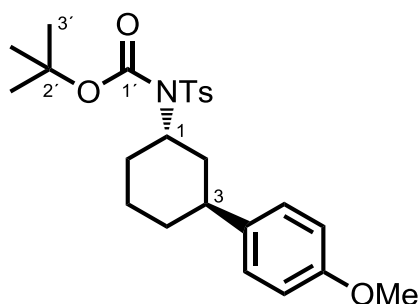
Boc protection according to GP8 using 4-(dimethylamino)pyridine (2.2 mg, 18  $\mu\text{mol}$ ), *trans*-**65** (59.6 mg, 181  $\mu\text{mol}$ ), and di-*tert*-butyldicarbonate (43.4 mg, 199  $\mu\text{mol}$ ) in  $\text{CH}_3\text{CN}$  (0.64 mL). After being stirred for 3 h, additional di-*tert*-butyldicarbonate (35.9 mg,

165  $\mu\text{mol}$ ) was added, and the solution was stirred for additional 2 h; detosylation according to GP9 using MeOH (2.3 mL) and Mg-powder (22.0 mg, 905  $\mu\text{mol}$ ). Flash chromatography ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $R_f = 0.35$ ) yielded *trans*-**270** (47 mg, 0.17 mmol, 94%) as a colorless oil.

Analytical data were in accordance with those reported in the literature.<sup>[140]</sup>

$[\alpha]_D^{24} = -12.4$  ( $c$  0.01,  $\text{CHCl}_3$ ). — **IR**:  $\tilde{\nu} = 3451, 3341, 2973, 2928, 2857, 1692, 1602, 1495, 1453, 1388, 1364, 1242, 1165, 1077, 1039, 1009, 972, 892, 860, 752, 698, 669, 557, 526 \text{ cm}^{-1}$ .

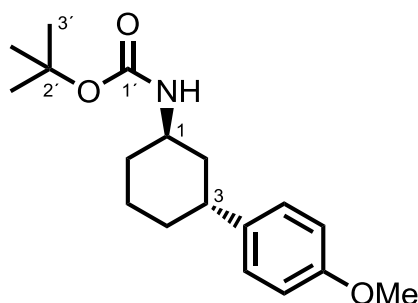
***N*-[*(1S,3S)*-3-(4-Methoxyphenyl)cyclohexyl]-tosyl-*tert*-butylcarbamate (**276**)**



Boc protection according to GP8 using 4-(dimethylamino)-pyridine (3.1 mg, 25  $\mu\text{mol}$ ), **274** (92 mg, 256  $\mu\text{mol}$ ), and di-*tert*-butyldicarbonate (84 mg, 0.39 mmol) in  $\text{CH}_3\text{CN}$  (0.9 mL), reaction time 5 h. Flash chromatography ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $R_f = 0.20$ ) yielded **276** (110 mg, 239  $\mu\text{mol}$ , 93%) as a colorless solid.

**IR**:  $\tilde{\nu} = 2933, 2871, 1722, 1610, 1599, 1582, 1513, 1496, 1456, 1395, 1353, 1275, 1248, 1148, 1104, 1087, 1036, 1004, 989, 921, 905, 879, 847, 827, 810, 771, 729, 705, 663, 616, 606, 579, 546 \text{ cm}^{-1}$ . —  **$^1\text{H}$  NMR** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.38$  (s, 9 H, 3'-H), 1.48-1.58 (m, 1 H, 5-H), 1.62-1.76 (m, 2 H, 4-H, 5-H), 1.78-1.86 (m, 1 H, 6-H), 2.11-2.19 (m, 1 H, 4-H), 2.23-2.36 (m, 2 H, 2-H, 6-H), 2.43 (s, 3 H,  $\text{ArCH}_3$ ), 2.67 (m, 1 H, 2-H), 3.29 (m, 1 H, 3-H), 3.81 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.57 (tt,  $J = 4.0, 12.4 \text{ Hz}$ , 1 H, 1-H), 6.87-6.94 (m, 2 H, Ar-H), 7.25-7.29 (m, 2 H, Ar-H), 7.34 (m, 2 H, Ar-H), 7.72 (m, 2 H, Ar-H). —  **$^{13}\text{C}$  NMR** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 21.7$  ( $\text{ArCH}_3$ ), 21.9 (C-5), 28.1 (C-3'), 29.5 (C-4), 31.1 (C-6), 34.2 (C-2), 37.1 (C-3), 55.4 ( $\text{OCH}_3$ , C-1), 84.1 (C-2'), 113.9 (C-Ar), 127.6 (C-Ar), 128.5 (C-Ar), 129.3 (C-Ar), 135.2 (C-Ar), 138.3 (C-Ar), 143.8 (C-Ar), 151.1 (C-1'), 157.6 (C-Ar).

***(1R,3R)*-3-(4-Methoxyphenyl)-cyclohexyl-*tert*-butylcarbamate (**277**)** Boc protection



according to GP8 using 4-(dimethylamino)pyridine (12.8 mg, 105  $\mu\text{mol}$ ), **274** (376 mg, 1.05 mmol), and di-*tert*-butyldicarbonate (342 mg, 1.57 mmol) in  $\text{CH}_3\text{CN}$  (3.7 mL). After being stirred for 2.5 h, additional di-*tert*-butyldicarbonate (114 mg, 522  $\mu\text{mol}$ ) was added and the solution was stirred for additional 30 min; detosylation

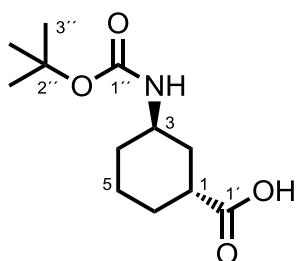
according to GP9 using MeOH (13 mL) and Mg-powder (127 mg, 5.22 mmol). Flash chromatography (cyclohexane/EtOAc 2/1,  $R_f = 0.52$ ) yielded **277** (270 mg, 884  $\mu\text{mol}$ , 85%) as a colorless solid.

**Mp:** 98 °C. —  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -18.7$  (*c* 0.01, CHCl<sub>3</sub>). — **IR:**  $\tilde{\nu} = 3414, 2976, 2932, 2861, 1686, 1610, 1504, 1455, 1362, 1305, 1233, 1162, 1082, 1033, 970, 905, 864, 823, 776, 640, 536 \text{ cm}^{-1}$ . — **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.46$  (s, 9 H, 3'-H), 1.51-1.60 (m, 3 H, 4-H, 5-H, 6-H), 1.64-1.73 (m, 2 H, 2-H, 5-H), 1.76-1.82 (m, 1 H, 6-H), 1.84-1.90 (m, 1 H, 4-H), 1.91-1.97 (m, 1 H, 2-H), 2.65 (m<sub>c</sub>, 1 H, 3-H), 3.79 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 4.01 (m<sub>c</sub>, 1 H, 1-H), 4.82 (m<sub>c</sub>, 1 H, NH), 6.81-6.87 (m, 2 H, Ar-H), 7.09-7.15 (m, 2 H, Ar-H). — **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 21.4$  (C-5), 28.6 (C-3'), 30.3 (C-6), 33.9 (C-4), 37.7 (C-3), 38.3 (C-2), 46.4 (C-1), 55.4 (OCH<sub>3</sub>), 79.3 (C-2'), 114.0 (C-Ar), 127.9 (C-Ar), 138.7 (C-Ar), 155.3 (C-1'), 158.0 (C-Ar). — **EI-HRMS** calcd. for C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>3</sub> [M]<sup>+</sup>: 305.1991; found 305.1994.

**(R)-(3-Oxocyclohexyl)-tert-butylcarbamate (279) and (1R,3R)-3-(tert-Butoxycarbonyl-amino)cyclohexanecarboxylic acid (271)**

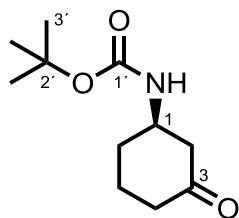
According to table 28, entry 3: Sodium periodate (1.74 g, 8.14 mmol) in H<sub>2</sub>O (16 mL) was added to a solution of carbamate **277** (124 mg, 406 μmol) in EtOAc (1.6 mL) and CH<sub>3</sub>CN (1.6 mL). RuCl<sub>3</sub> · xH<sub>2</sub>O (8.4 mg, 41 μmol) was added and the solution was stirred for 1.5 h at room temperature. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL) and NaOH (0.5 M, 25 mL) were added and the aqueous phase was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 15 mL). The combined organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (cyclohexane/EtOAc 2/1 + 1% acetic acid, *R<sub>f</sub>* = 0.23) yielded **279** (9 mg, 0.04 mmol, 10%) as a colorless oil.

HCl (1 M, 15 mL) was added to the aqueous phase and then extracted with EtOAc (3 x 15 mL). The combined organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (cyclohexane/EtOAc 2/1 + 1% acetic acid, *R<sub>f</sub>* = 0.16) yielded **271** (59 mg, 0.24 mmol, 60%) as a yellow solid.



**271: Mp:** 163 °C. —  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -14.7$  (*c* 0.01, CHCl<sub>3</sub>). — **IR:**  $\tilde{\nu} = 3304, 2956, 2927, 2859, 1701, 1637, 1475, 1452, 1407, 1365, 1340, 1287, 1257, 1221, 1161, 1085, 1054, 1030, 990, 952, 929, 911, 858, 831, 777, 741, 708, 655, 566, 509 \text{ cm}^{-1}$ . — **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, COOH not observed):  $\delta = 1.45$  (s, 9 H, 3'-H), 1.39-1.66 (m, 3 H, 4-H, 2 x 5-H), 1.67-1.80 (m, 4 H, 2-H, 4-H, 2 x 6-H), 1.93-2.02 (m, 1 H, 2-H), 2.64 (m<sub>c</sub>, 1 H, 1-H), 3.82 (m<sub>c</sub>, 1 H, 3-H), 4.56 (br s, 1 H, NH). — **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 20.9$  (C-5), 27.6 (C-6), 28.6 (C-3'), 31.3 (C-4), 33.4

(C-2), 38.7 (C-1), 45.9 (C-3), 79.5 (C-2''), 155.3 (C-1''), 180.4 (C-1'). — **ESI-HRMS** calcd. for  $C_{12}H_{20}NO_4$   $[M-H]^-$ : 242.1398; found 242.1397.



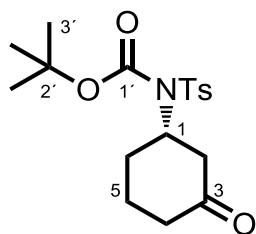
**279:**  $R_f$  = 0.23 (cyclohexane/EtOAc 2/1 + 1% acetic acid)

Analytical data were in accordance with those reported in the literature.<sup>[295]</sup>

***N*-(*S*)-(3-Oxocyclohexyl)-4-methylbenzenesulfonamide-*tert*-butylcarbamate (280) and (1*S*,3*S*)-3-[*N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-4-methylbenzenesulfonamide]cyclohexanecarboxylic acid (278)**

According to table 28, entry 5: Sodium periodate (466 mg, 2.18 mmol) in  $H_2O$  (4.5 mL) was added to a solution of carbamate **276** (47.6 mg, 104  $\mu$ mol) in EtOAc (0.45 mL) and  $CH_3CN$  (0.45 mL).  $RuCl_3 \cdot xH_2O$  (2.3 mg, 11  $\mu$ mol) was added and the solution was stirred for 18 h at room temperature.  $CH_2Cl_2$  (10 mL) and NaOH (2 M, 10 mL) were added and the aqueous phase was extracted with  $CH_2Cl_2$  (2 x 10 mL). The combined organic layers were dried over  $Na_2SO_4$ , filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. Flash chromatography ( $CH_2Cl_2$ ,  $R_f$  = 0.09) yielded **280** (4 mg, 0.01 mmol, 10%) as a colorless oil.

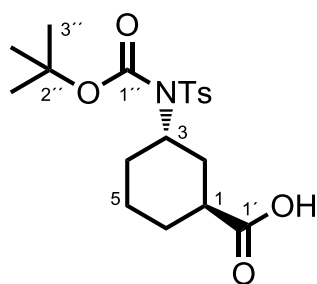
HCl (1 M, 15 mL) was added to the aqueous phase and then extracted with  $CH_2Cl_2$  (3 x 10 mL). The combined organic layers were dried over  $Na_2SO_4$ , filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (cyclohexane/EtOAc 2/1 + 1% acetic acid,  $R_f$  = 0.20) yielded **278** (15 mg, 38  $\mu$ mol, 37%) as a yellow solid.



**280:**  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 1.34 (s, 9 H, 3'-H), 1.60-1.67 (m, 1 H, 5-H), 2.05-2.11 (m, 2 H, 5-H, 6-H), 2.23-2.31 (m, 1 H, 4-H), 2.38-2.41 (m, 1 H, 4-H), 2.45 (s, 3 H, Ar $CH_3$ ), 2.50-2.59 (m, 1 H, 6-H), 2.60-2.65 (m, 1 H, 2-H), 3.29-3.35 (m, 1 H, 2-H), 4.64-4.71 (m, 1 H, 1-H), 7.29-7.32 (m, 2 H, Ar-H), 7.72-7.76 (m, 2 H, Ar-H). —  $^{13}C$  NMR

(125 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 21.8 (Ar $CH_3$ ), 22.4 (C-5), 28.1 (C-3'), 29.7 (C-6), 40.6 (C-4), 46.3 (C-2), 56.7 (C-1), 85.1 (C-2'), 127.7 (C-Ar), 129.5 (C-Ar), 137.9 (C-Ar), 144.4 (C-Ar), 150.7 (C-1'), 208.5 (C-3). — **ESI-HRMS** calcd. for  $C_{18}H_{25}NO_5SNa$   $[M+Na]^+$ : 390.1346; found 390.1349.

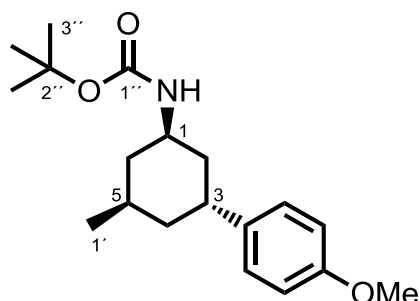




**278:**  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{COOH}$  not observed):  $\delta$  = 1.37 (s, 9 H, 3''-H), 1.44-1.50 (m, 1 H, 6-H), 1.53-1.60 (m, 1 H, 5-H), 1.75-1.80 (m, 1 H, 5-H), 1.89-1.95 (m, 1 H, 4-H), 2.14-2.26 (m, 3 H, 2-H, 4-H, 6-H), 2.32-2.40 (m, 1 H, 2-H), 2.38 (s, 3 H,  $\text{ArCH}_3$ ), 2.93 ( $m_c$ , 1 H, 1-H), 4.66 (tt,  $J$  = 3.7, 12.3 Hz, 1 H, 3-H), 7.25-7.29 (m, 2 H, Ar-H), 7.80-7.84 (m, 2 H, Ar-H). —  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,

$\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 21.7 ( $\text{ArCH}_3$ ), 23.3 (C-5), 26.5 (C-6), 28.1 (C-3'), 30.6 (C-2), 31.0 (C-4), 40.3 (C-1), 56.0 (C-3), 84.3 (C-2'), 127.7 (C-Ar), 129.4 (C-Ar), 138.2 (C-Ar), 143.9 (C-Ar), 151.0 (C-1'), 180.1 (C-1).

**(1R,3R,5R)-3-(4-Methoxyphenyl)-5-methylcyclohexyl-tert-butyl-carbamate (291)**

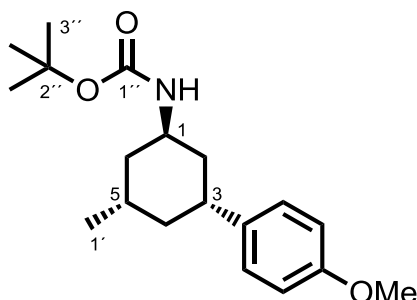


Boc protection according to GP8 using 4-(dimethylamino)pyridine (2.6 mg, 21  $\mu\text{mol}$ ), **203** (80 mg, 0.21 mmol), and di-*tert*-butyl-dicarbonate (70.1 mg, 321  $\mu\text{mol}$ ) in  $\text{CH}_3\text{CN}$  (0.75 mL). After being stirred for 2.5 h, additional di-*tert*-butyl-dicarbonate (35.1 mg, 161  $\mu\text{mol}$ ) was added, and the solution was stirred for

further 30 min; detosylation according to GP9 using MeOH (2.8 mL) and Mg-powder (26 mg, 1.1 mmol). Flash chromatography (cyclohexane/EtOAc 10/1,  $R_f$  = 0.18) yielded **291** (55 mg, 0.17 mmol, 80%) as a colorless solid.

**Mp:** 119 °C. —  $[\alpha]_D^{20}$  = -44.9 ( $c$  0.01,  $\text{CHCl}_3$ ). —  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.76-0.87 (m, 1 H, 6-H), 0.90 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 3 H, 1'-H), 1.28-1.36 (m, 1 H, 4-H), 1.42-1.54 (m, 10 H, 2-H, 3''-H), 1.55-1.69 (m, 1 H, 5-H), 1.87-2.01 (m, 1 H, 6-H), 2.07 ( $m_c$ , 1 H, 4-H), 2.39-2.53 (m, 1 H, 2-H), 3.19 ( $m_c$ , 1 H, 3-H), 3.79 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.60-3.81 (m, 1 H, 1-H), 4.28-4.49 (m, 1 H, NH), 6.82-6.89 (m, 2 H, Ar-H), 7.27-7.34 (m, 2 H, Ar-H). —  $^{13}\text{C NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 22.5 (C-1'), 26.9 (C-5), 28.6 (C-3'), 36.2 (C-3), 36.6 (C-2), 39.2 (C-4), 42.1 (C-6), 46.0 (C-1), 55.4 ( $\text{OCH}_3$ ), 79.1 (C-2'), 113.9 (C-Ar), 128.4 (C-Ar), 136.2 (C-Ar), 155.3 (C-1'), 157.6 (C-Ar). — **ESI-HRMS** calcd. for  $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{NO}_3\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 342.2040; found 342.2035.

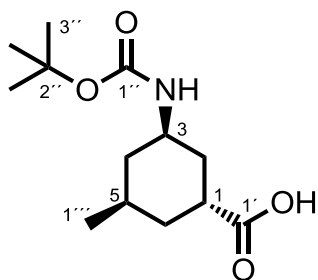


**(1*R*,3*R*,5*S*)-3-(4-Methoxyphenyl)-5-methylcyclohexyl-*tert*-butyl-carbamate (292)**

Boc protection according to GP8 using 4-(dimethylamino)pyridine (3.7 mg, 30  $\mu$ mol), slightly impure **202** (156 mg containing approx. 302  $\mu$ mol of **202**, see above), and di-*tert*-butyl-dicarbonate (132 mg, 605  $\mu$ mol) in CH<sub>3</sub>CN (1.1 mL). After being stirred for 2.5 h, additional di-*tert*-butyl-dicarbonate (65.0 mg, 298  $\mu$ mol) was added.

Further portions of di-*tert*-butyl-dicarbonate (65.0 mg, 298  $\mu$ mol) and 4-(dimethylamino)-pyridine (3.7 mg, 30  $\mu$ mol) were added after 25 h and 48 h, and the resulting solution was stirred for additional 18 h; detosylation according to GP9 using MeOH (3.9 mL) and Mg-powder (36.7 mg, 1.51 mmol). Flash chromatography (cyclohexane/EtOAc 10/1,  $R_f$  = 0.18) yielded **292** (83 mg, 0.26 mmol, 86%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{20}$  = -8.2 ( $c$  0.01, CHCl<sub>3</sub>). — <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.94 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 3 H, 1'-H), 1.06 (m<sub>c</sub>, 1 H, 4-H), 1.19 (m<sub>c</sub>, 1 H, 6-H), 1.46 (s, 9 H, 3''-H), 1.49-1.62 (m, 1 H, 2-H), 1.69 (m<sub>c</sub>, 1 H, 5-H), 1.84 (m<sub>c</sub>, 2 H, 4-H, 6-H), 1.97 (m<sub>c</sub>, 1 H, 2-H), 2.66 (m<sub>c</sub>, 1 H, 3-H), 3.78 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 4.05 (m<sub>c</sub>, 1 H, 1-H), 4.83 (m<sub>c</sub>, 1 H, NH), 6.82-6.85 (m, 2 H, Ar-H), 7.09-7.13 (m, 2 H, Ar-H). — <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 22.6 (C-1'), 27.8 (C-5), 28.6 (C-3''), 37.8 (C-3), 37.9 (C-2), 38.8 (C-6), 43.0 (C-4), 46.8 (C-1), 55.4 (OCH<sub>3</sub>), 79.3 (C-2'), 114.0 (C-Ar), 127.8 (C-Ar), 138.7 (C-Ar), 155.3 (C-1''), 158.1 (C-Ar). — ESI-HRMS calcd. for C<sub>19</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>3</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 342.2040; found 342.2035.

**(1*R*,3*R*,5*R*)-3-(*tert*-Butoxycarbonylamino)-5-methylcyclohexanecarboxylic acid (293)**

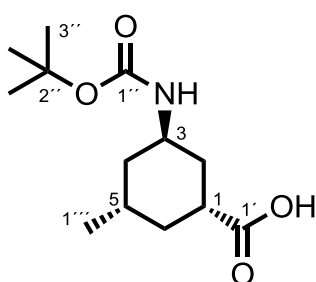
Sodium periodate (670 mg, 3.13 mmol) in H<sub>2</sub>O (6.3 mL) was added to a solution of carbamate **291** (50 mg, 0.16 mmol) in EtOAc (0.63 mL) and CH<sub>3</sub>CN (0.63 mL). RuCl<sub>3</sub> · xH<sub>2</sub>O (3.3 mg, 16  $\mu$ mol) was added and the solution was stirred for 30 min. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7 mL) and NaOH (2 M, 6 mL) were added and the aqueous phase was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 6 mL). After

addition of HCl (1 M, 13 mL), the aqueous phase was extracted with EtOAc (5 x 10 mL). The combined organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (cyclohexane/EtOAc 2/1 + 1% acetic acid,  $R_f$  = 0.23) yielded **293** (11 mg, 43  $\mu$ mol, 27%) as a yellow solid.

**Mp**: 148 °C. —  $[\alpha]_D^{23}$  = -27.0 ( $c$  0.003, CHCl<sub>3</sub>). — IR:  $\tilde{\nu}$  = 3301, 3246, 3091, 2925, 2530, 1700, 1649, 1453, 1413, 1367, 1252, 1225, 1168, 1079, 1046, 1018, 949, 863, 792, 684, 626,

581, 522  $\text{cm}^{-1}$ . —  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{COOH}$  not observed):  $\delta$  = 0.67-0.78 (m, 1 H, 4-H), 0.92 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 3 H, 1'''-H), 0.98-1.08 (m, 1 H, 6-H), 1.17 ( $m_c$ , 1 H, 2-H), 1.44 (s, 9 H, 3''-H), 1.65-1.76 (m, 1 H, 5-H), 1.94-2.05 (m, 1 H, 4-H), 2.05-2.14 (m, 1 H, 6-H), 2.38-2.46 (m, 1 H, 2-H), 2.84 ( $m_c$ , 1 H, 1-H), 3.67 ( $m_c$ , 1 H, 3-H), 4.38 ( $m_c$ , 1 H, NH). —  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 22.3 (C-1'''), 28.1 (C-5), 28.6 (C-3'''), 33.5 (C-2), 35.0 (C-6), 39.4 (C-1), 42.0 (C-4), 46.7 (C-3), 79.5 (C-2'), 155.3 (C-1'), 179.3 (C-1'). — **ESI-HRMS** calcd. for  $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 280.1519; found 280.1517.

**(1R,3R,5S)-3-(tert-Butoxycarbonylamino)-5-methylcyclohexanecarboxylic acid (294)**

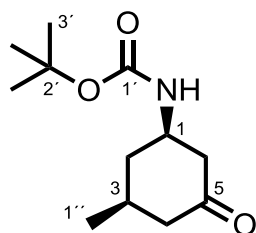


Sodium periodate (550 mg, 2.57 mmol) in  $\text{H}_2\text{O}$  (5.1 mL) was added to a solution of carbamate **292** (41 mg, 0.13 mmol) in EtOAc (0.51 mL) and  $\text{CH}_3\text{CN}$  (0.51 mL).  $\text{RuCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$  (2.7 mg, 13  $\mu\text{mol}$ ) was added and the solution was stirred for 30 min.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) and NaOH (0.5 M, 8 mL) were added and the aqueous phase was washed with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 5 mL). After addition of HCl (1 M, 10 mL), the aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 5 mL). The combined organic layers were dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (cyclohexane/EtOAc 2/1 + 1% acetic acid,  $R_f$  = 0.22) yielded **294** (25 mg, 97  $\mu\text{mol}$ , 76%) as a yellow solid.

**Mp**: 156  $^\circ\text{C}$ . —  $[\alpha]_D^{21}$  = +2.2 ( $c$  0.006,  $\text{CHCl}_3$ ). — **IR**:  $\tilde{\nu}$  = 3309, 3266, 3100, 2936, 2861, 2565, 1701, 1646, 1456, 1406, 1365, 1263, 1213, 1159, 1081, 1013, 945, 796, 667, 564, 519  $\text{cm}^{-1}$ . —  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{COOH}$  not observed):  $\delta$  = 0.93 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 3 H, 1'''-H), 1.00-1.21 (m, 2 H, 4-H, 6-H), 1.45 (s, 9 H, 3''-H), 1.48-1.63 (m, 2 H, 2-H, 5-H), 1.75 ( $m_c$ , 1 H, 4-H), 1.99 ( $m_c$ , 1 H, 6-H), 2.05-2.15 (m, 1 H, 2-H), 2.52 ( $m_c$ , 1 H, 1-H), 4.00 ( $m_c$ , 1 H, 3-H), 4.66 (br s, 1 H, NH). —  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 22.4 (C-1'''), 26.6 (C-5), 28.6 (C-3'''), 32.5 (C-2), 36.8 (C-6), 38.2 (C-1), 38.4 (C-4), 45.8 (C-3), 79.6 (C-2'), 155.3 (C-1'), 181.0 (C-1'). — **ESI-HRMS** calcd. for  $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 280.1519; found 280.1520.

**[(1R,3S)-3-Methyl-5-oxocyclohexyl]-tert-butylcarbamate (295)**

Sodium periodate (536 mg, 2.51 mmol) in  $\text{H}_2\text{O}$  (5.0 mL) was added to a solution of carbamate **291** (40 mg, 0.13 mmol) in EtOAc (0.5 mL) and  $\text{CH}_3\text{CN}$  (0.5 mL).  $\text{RuCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$  (2.6 mg, 13  $\mu\text{mol}$ ) was added and the solution was stirred for 12 min.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) and NaOH (2 M, 4 mL) were added and the aqueous phase was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 5 mL).



The combined organic layers were dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. Flash chromatography ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  to EtOAc) yielded **295** (14 mg, 62  $\mu\text{mol}$ , 47%) as a colorless oil.

$R_f$  = 0.32 (cyclohexane/EtOAc 2/1). —  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.05 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 1'-H), 1.18-1.27 (m, 1 H, 2-H), 1.44 (s, 9 H, 3'-H), 1.76-1.87 (m, 1 H, 3-H), 1.88-1.96 (m, 1 H, 4-H), 2.07-2.15 (m, 1 H, 6-H), 2.15-2.23 (m, 1 H, 2-H), 2.36 (ddt,  $J$  = 2.0, 3.8, 14.1 Hz, 1 H, 4-H), 2.69 (ddt,  $J$  = 2.0, 4.8, 13.7 Hz, 1 H, 6-H), 3.69-3.82 (m, 1 H, 1-H), 4.43-4.58 (m, 1 H, NH). —  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 22.1 (C-1'), 28.5 (C-3'), 29.8 (C-3), 41.0 (C-2), 47.7 (C-6), 48.8 (C-1), 49.1 (C-4), 79.9 (C-2'), 154.9 (C-1'), 208.4 (C-5). — **ESI-HRMS** calcd. for  $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 280.1413; found 280.1414.

## V. Experiments According to Chapter C.IV.

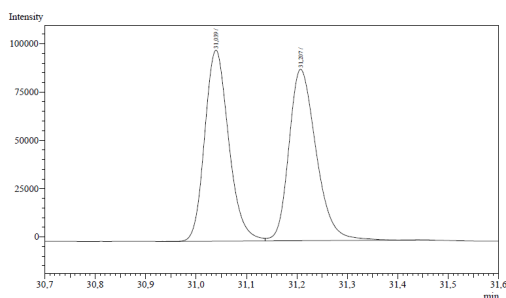
**GP10: General Procedure for the Rh-Catalyzed 1,4-Addition of Phenylzinc Chloride and Subsequent Halogenation:** A mixture of  $[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$  (2.0 mg, 4.1  $\mu\text{mol}$ ), binap (6.0 mg, 9.6  $\mu\text{mol}$ ), and ketimine **63** (99.7 mg, 400  $\mu\text{mol}$ ) was stirred for 30 min under reduced pressure. THF (2.5 mL) was added and the resulting solution was stirred for 45 min at room temperature. Phenylzinc chloride (1.02 M in THF, 588  $\mu\text{L}$ , 600  $\mu\text{mol}$ ) was added in one portion and the dark red solution was stirred for 30 min. The solution was cooled to 0 °C, *N*-bromosuccinimide (107 mg, 601  $\mu\text{mol}$ ) was added, and the resulting solution was stirred for the given time at 0 °C.

**GP11, General Procedure for the Rh-Catalyzed 1,4-Addition of Phenylzinc Chloride and Subsequent Functionalization of the Zinc Enamide:** A mixture of  $[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$  (2.0 mg, 4.1  $\mu\text{mol}$ ), (*S*)-binap (6.0 mg, 9.6  $\mu\text{mol}$ ), and ketimine **63** (99.7 mg, 400  $\mu\text{mol}$ ) was stirred for 30 min under reduced pressure. THF (2.5 mL) was added and the resulting solution was stirred for 45 min at room temperature. Phenylzinc chloride (1.02 M in THF, 588  $\mu\text{L}$ , 600  $\mu\text{mol}$ ) was added in one portion and the dark red solution was stirred for 30 min. *N,N'*-Dimethylpropylene urea (484  $\mu\text{L}$ , 4.00 mmol) and the electrophile (1.6 mmol) were added and the resulting solution was stirred for 21 h. The reaction mixture was poured into  $\text{H}_2\text{O}$  (20 mL) and extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with brine (20 mL), dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure and purified by flash chromatography over silica gel.

**GP12: General Procedure for the Hydrolysis of Enamides for Determination of the Enantiomeric Excess by GC:** In a GC-Vial a pipette tip of enamide was dissolved in THF (0.6 mL). The solution was cooled to 0 °C, HCl (6 M, 32.5  $\mu\text{L}$ , 195  $\mu\text{mol}$ ) was added, and the mixture was stirred for 6.5 h at room temperature. A spatula tip of  $\text{K}_2\text{CO}_3$  was added and the suspension was stirred for 5 min. The suspension was filtered over  $\text{SiO}_2$  and the  $\text{SiO}_2$ -plug was washed with EtOAc. The filtrate was analyzed by GC.

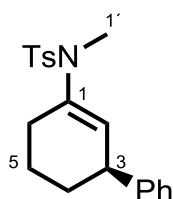
GC conditions for the determination of the *ee* of **11**: Cyclodextrin TA; 4 min 60 °C isothermal  $\rightarrow$  2 K  $\text{min}^{-1}$  to 100 °C; 45  $\text{cm s}^{-1}$  gas flow.

Retention times:	( <i>R</i> )-enantiomer	31.1 min
	( <i>S</i> )-enantiomer	31.3 min



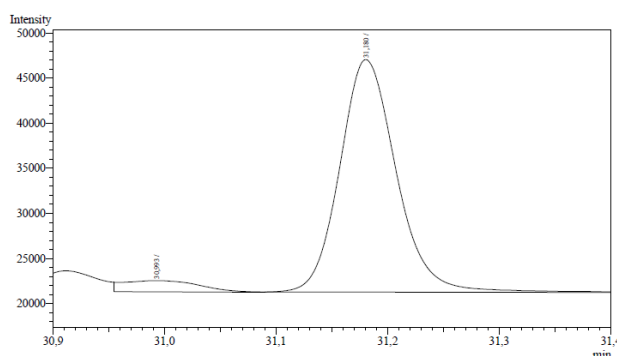
Peak#	Ret.Time	Area	Area%	Height
1	31.039	327286	49.5120	98385
2	31.207	333738	50.4880	88367
<b>Total</b>		661024	100.0000	186752

### N-Methyl-N-[(S)-3-phenylcyclohex-1-enyl]-4-methylbenzenesulfonamide (**308**)



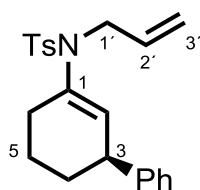
1,4-Addition and subsequent functionalization according to GP11 using methyl iodide (100  $\mu$ L, 1.60 mmol). The crude product was purified by flash chromatography (cyclohexane/EtOAc 10/1,  $R_f$  = 0.26) to yield **308** (74 mg, 217  $\mu$ mol, 54% based on  $^1\text{H}$  NMR analysis) as a colorless oil.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.46-1.52 (m, 1 H, 4-H), 1.60-1.69 (m, 1 H, 5-H), 1.78-1.84 (m, 1 H, 5-H), 1.94-2.00 (m, 1 H, 4-H), 2.20-2.33 (m, 2 H, 2 x 6-H), 2.41 (s, 3 H,  $\text{ArCH}_3$ ), 3.01 (s, 3 H, 1'-H), 3.44 ( $m_c$ , 1 H, 3-H), 5.40 ( $m_c$ , 1 H, 2-H), 7.09-7.13 (m, 2 H, Ar-H), 7.18-7.23 (m, 1 H, Ar-H), 7.25-7.31 (m, 4 H, Ar-H), 7.70-7.75 (m, 2 H, Ar-H). —  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 21.5 ( $\text{ArCH}_3$ ), 21.7 (C-5), 28.4 (C-6), 31.8 (C-4), 37.4 (C-1'), 41.9 (C-3), 126.3 (C-Ar), 127.6 (C-Ar), 127.7 (C-Ar), 128.0 (C-2), 128.4 (C-Ar), 129.3 (C-Ar), 134.8 (C-Ar), 140.8 (C-1), 143.3 (C-Ar), 145.4 (C-Ar). — The enantiomeric excess was determined by GC analysis; see GP12: 88% *ee*. — The absolute configuration was assigned in analogy to *trans*-**65**.



Peak#	Ret.Time	Area	Area%	Height
1	30.993	5868	6.0600	1239
2	31.180	90961	93.9400	25706
<b>Total</b>		96829	100.0000	26945

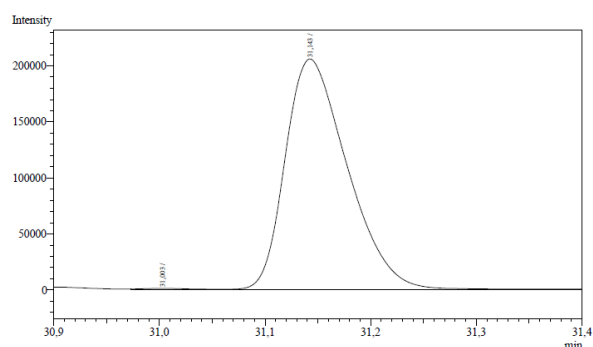
### N-Allyl-N-[(S)-3-phenylcyclohex-1-enyl]-4-methylbenzenesulfonamide (**308**)



According to table 31, entry 4: 1,4-Addition and subsequent functionalization according to GP11 using allyl bromide (138  $\mu$ L, 1.60 mmol). The crude product was purified by flash chromatography (cyclohexane to cyclohexane/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  1/1) to yield **308** (129 mg, 351  $\mu$ mol, 88%) as a

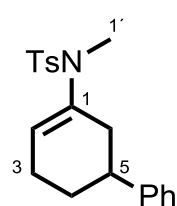
colorless oil.

$R_f = 0.31$  (cyclohexane/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1/2). —  $[\alpha]_D^{23} = +19.6$  (*c* 0.01, CHCl<sub>3</sub>). — **IR**:  $\tilde{\nu} = 3062, 3027, 2931, 2860, 1710, 1651, 1598, 1492, 1447, 1341, 1297, 1157, 1088, 1065, 1040, 993, 924, 886, 810, 755, 701, 660, 591, 549$  cm<sup>-1</sup>. — **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.41$ -1.49 (m, 1 H, 4-H), 1.56-1.68 (m, 1 H, 5-H), 1.73-1.81 (m, 1 H, 5-H), 1.90-1.98 (m, 1 H, 4-H), 2.12-2.17 (m, 2 H, 2 x 6-H), 2.39 (s, 3 H, ArCH<sub>3</sub>), 3.43 (m<sub>c</sub>, 1 H, 3-H), 3.93-4.06 (m, 2 H, 1'-H), 5.16-5.24 (m, 2 H, 3'-H), 5.43-5.46 (m, 1 H, 2-H), 5.78-5.89 (m, 1 H, 2'-H), 7.09-7.13 (m, 2 H, Ar-H), 7.18-7.22 (m, 1 H, Ar-H), 7.23-7.26 (m, 2 H, Ar-H), 7.26-7.31 (m, 2 H, Ar-H), 7.72 (m<sub>c</sub>, 2 H, Ar-H). — **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 21.6$  (C-5), 21.7 (ArCH<sub>3</sub>), 29.3 (C-6), 31.9 (C-4), 42.3 (C-3), 52.3 (C-1'), 118.6 (C-3'), 126.4 (C-Ar), 127.7 (C-Ar), 127.9 (C-Ar), 128.5 (C-Ar), 129.6 (C-Ar), 131.6 (C-Ar), 133.7 (C-2), 136.7 (C-2'), 138.2 (C-1), 143.3 (C-Ar), 145.4 (C-Ar). — **ESI-HRMS** calcd. for C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub>SNa [M+Na]<sup>+</sup>: 390.1498; found 390.1509. — The enantiomeric excess was determined by GC analysis; see GP 12: 99% *ee*. — The absolute configuration was assigned in analogy to *trans*-**65**.



Peak#	Ret.Time	Area	Area%	Height
1	31.003	3005	0.3576	912
2	31.143	837199	99.6424	205092
<b>Total</b>		<b>840204</b>	<b>100.0000</b>	<b>206004</b>

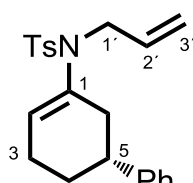
### *N*-Methyl-*N*-[5-phenylcyclohex-1-enyl]-4-methylbenzenesulfonamide (**309**)



According to table 29, entry 1: 1,4-Addition according to GP3 using ketimine **63** (99.7 mg, 400  $\mu$ mol), [RhCl(cod)]<sub>2</sub> (2.0 mg, 4.1  $\mu$ mol), *rac*-binap (6.0 mg, 9.6  $\mu$ mol), and phenylzinc chloride (1.12 M in THF, 508  $\mu$ L, 600  $\mu$ mol), reaction time 30 min. The crude enamide **64a** was dissolved in *N,N*-dimethylformamide (1.0 mL), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (553 mg, 4.00 mmol), and MeI (27.5  $\mu$ L, 440  $\mu$ mol) were added and the reaction mixture was stirred for 1 h at room temperature. The suspension was filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (cyclohexane/EtOAc 10/1,  $R_f = 0.29$ ) to yield 58 mg of an inseparable mixture of **307** (approx. 98.5  $\mu$ mol, 25% yield based on <sup>1</sup>H NMR analysis) and **309** (approx. 71.5  $\mu$ mol, 18% yield based on <sup>1</sup>H NMR analysis) as a colorless solid.

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.60-1.69 (m, 1 H, 4-H), 1.86-1.92 (m, 1 H, 4-H), 2.18-2.29 (m, 4 H, 2 x 3-H, 2 x 6-H), 2.44 (s, 3 H, ArCH<sub>3</sub>), 2.74-2.82 (m, 1 H, 5-H), 2.94 (s, 3 H, 1'-H), 5.51-5.54 (m, 1 H, 2-H), 7.14-7.18 (m, 2 H, Ar-H), 7.19-7.22 (m, 1 H, Ar-H), 7.24-7.28 (m, 2 H, Ar-H), 7.29-7.32 (m, 2 H, Ar-H), 7.68-7.72 (m, 2 H, Ar-H). — **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 21.7 (ArCH<sub>3</sub>), 25.3 (C-6), 28.9 (C-4), 35.9 (C-3), 37.0 (C-1'), 40.7 (C-5), 125.7 (C-2), 126.4 (C-Ar), 126.9 (C-Ar), 127.9 (C-Ar), 128.6 (C-Ar), 129.5 (C-Ar), 135.2 (C-Ar), 138.5 (C-1), 143.4 (C-Ar), 145.9 (C-Ar).

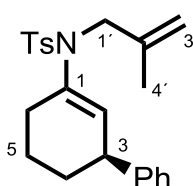
***N*-Allyl-*N*-[(*R*)-5-phenylcyclohex-1-enyl]-4-methylbenzenesulfonamide (**310**)**



According to table 29, entry 3: 1,4-Addition according to GP3 using ketimine **63** (99.7 mg, 400 μmol), [RhCl(cod)]<sub>2</sub> (2.0 mg, 4.1 μmol), (*R*)-binap (6.0 mg, 9.6 μmol), and phenylzinc chloride (0.90 M in THF, 667 μL, 0.60 mmol), reaction time 30 min. The crude enamide **64a** was dissolved in *N,N*-dimethylformamide (1.0 mL), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (553 mg, 4.00 mmol) and allyl bromide (51.9 μL, 600 μmol) were added and the reaction mixture was stirred for 21 h at room temperature. The suspension was filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, *R<sub>f</sub>* = 0.49) to yield 56 mg of an inseparable mixture of *ent*-**308** (approx. 81.6 μmol, 20% yield based on <sup>1</sup>H NMR analysis) and *ent*-**310** (approx. 70.8 μmol, 18% yield based on <sup>1</sup>H NMR analysis) as a colorless solid.

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.57-1.68 (m, 1 H, 4-H), 1.83-1.90 (m, 1 H, 4-H), 2.09-2.17 (m, 2 H, 2 x 6-H), 2.17-2.24 (m, 2 H, 2 x 3-H), 2.43 (s, 3 H, ArCH<sub>3</sub>), 2.70-2.79 (m, 1 H, 5-H), 3.85-3.98 (m, 2 H, 1'-H), 5.11-5.17 (m, 2 H, 3'-H), 5.56-5.62 (m, 1 H, 2-H), 5.74-5.88 (m, 1 H, 2'-H), 7.12-7.16 (m, 2 H, Ar-H), 7.16-7.22 (m, 1 H, Ar-H), 7.23-7.28 (m, 2 H, Ar-H), 7.28-7.32 (m, 2 H, Ar-H), 7.69-7.73 (m, 2 H, Ar-H). — **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 21.7 (ArCH<sub>3</sub>), 25.5 (C-3), 28.9 (C-4), 36.7 (C-6), 40.7 (C-5), 51.9 (C-1'), 118.4 (C-3'), 126.4 (C-Ar), 127.0 (C-Ar), 127.8 (C-Ar), 128.6 (C-Ar), 128.9 (C-2), 129.6 (C-Ar), 133.7 (C-2'), 136.0 (C-1), 136.9 (C-Ar), 143.4 (C-Ar), 146.0 (C-Ar).

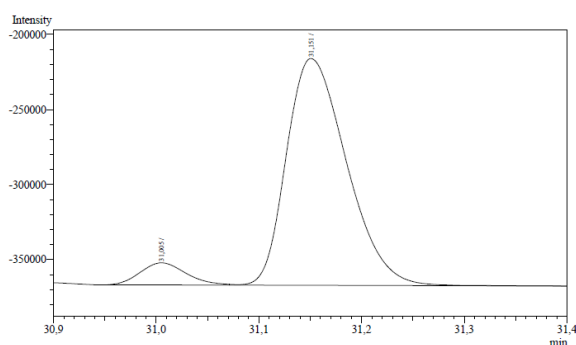
***N*-(2-Methylallyl)-*N*-[(*S*)-3-phenylcyclohex-1-enyl]-4-methylbenzenesulfonamide (**318**)**



1,4-Addition and subsequent functionalization according to GP11 using 3-bromo-2-methylpropene (161 μL, 1.60 mmol). The crude product was purified by flash chromatography (cyclohexane to cyclohexane/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1/1) to yield **318** (99 mg, 260 μmol, 65%) as a yellow oil.

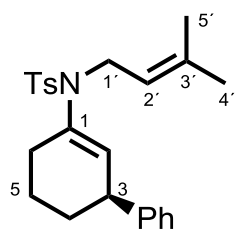


$R_f = 0.18$  (cyclohexane/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1/2). — **IR**:  $\tilde{\nu} = 3030, 2931, 2862, 1598, 1493, 1449, 1338, 1157, 1090, 1025, 905, 842, 811, 736, 699, 662, 597, 545 \text{ cm}^{-1}$ . — **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.39\text{--}1.47$  (m, 1 H, 4-H), 1.55–1.63 (m, 1 H, 5-H), 1.71–1.78 (m, 1 H, 5-H), 1.81 (s, 3 H, 4'-H), 1.90–1.98 (m, 1 H, 4-H), 2.06–2.15 (m, 2 H, 2 x 6-H), 2.40 (s, 3 H, ArCH<sub>3</sub>), 3.43 (m<sub>c</sub>, 1 H, 3-H), 3.93 (s, 2 H, 1'-H), 4.92 (m<sub>c</sub>, 2 H, 3'-H), 5.48 (m<sub>c</sub>, 1 H, 2-H), 7.09–7.13 (m, 2 H, Ar-H), 7.18–7.22 (m, 1 H, Ar-H), 7.24–7.30 (m, 4 H, Ar-H), 7.69–7.75 (m, 2 H, Ar-H). — **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 20.0$  (C-4'), 21.7 (C-5), 21.8 (ArCH<sub>3</sub>), 28.3 (C-6), 32.0 (C-4), 42.4 (C-3), 55.5 (C-1'), 115.0 (C-3'), 126.4 (C-Ar), 127.7 (C-Ar), 127.9 (C-Ar), 128.5 (C-Ar), 129.6 (C-Ar), 131.5 (C-2), 136.6 (C-Ar), 137.9 (C-1), 141.0 (C-2'), 143.3 (C-Ar), 145.5 (C-Ar). — **ESI-HRMS** calcd. for C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>2</sub>SNa [M+Na]<sup>+</sup>: 404.1655; found 404.1651. — The enantiomeric excess was determined by GC analysis; see GP12: 86% *ee*. — The absolute configuration was assigned in analogy to *trans*-**65**.



Peak#	Ret.Time	Area	Area%	Height
1	31.005	45184	6.8498	14656
2	31.151	614459	93.1502	150627
<b>Total</b>		<b>659643</b>	<b>100.0000</b>	<b>165283</b>

***N*-(3-Methylbut-2-enyl)-*N*-[(*S*)-3-phenylcyclohex-1-enyl]-4-methylbenzenesulfonamide (319)**

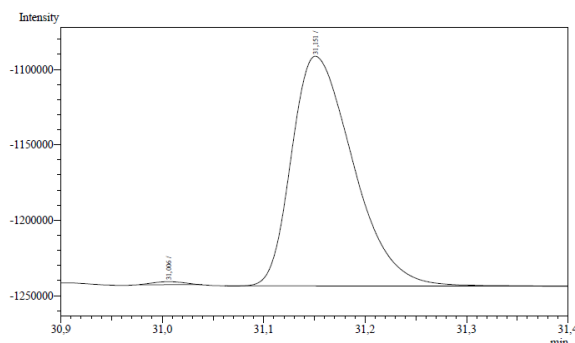


1,4-Addition and subsequent functionalization according to GP11 using 1-bromo-3-methylbut-2-ene (185  $\mu$ L, 1.58 mmol). The crude product was purified by flash chromatography (cyclohexane to cyclohexane/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1/2,  $R_f = 0.19$ ) to yield **319** (69 mg, 174  $\mu$ mol, 44%) as a yellow oil.

**IR**:  $\tilde{\nu} = 3027, 2929, 2861, 1948, 1663, 1599, 1492, 1447, 1339, 1206, 1156, 1090, 1024, 893, 812, 749, 700, 660, 582, 544, 460 \text{ cm}^{-1}$ . — **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.40\text{--}1.49$  (m, 1 H, 4-H), 1.56–1.65 (m, 1 H, 5-H), 1.61 (s, 3 H, 4'-H or 5'-H), 1.69–1.78 (m, 1 H, 5-H), 1.73 (s, 3 H, 4'-H or 5'-H), 1.89–1.96 (m, 1 H, 4-H), 2.10–2.19 (m, 2 H, 2 x 6-H), 2.38 (s, 3 H, ArCH<sub>3</sub>), 3.40 (m<sub>c</sub>, 1 H, 3-H), 3.97 (d,  $J = 6.9 \text{ Hz}$ , 2 H, 1'-H), 5.16–5.22 (m, 1 H, 2'-H), 5.37–5.40 (m, 1 H, 2-H), 7.06–7.11 (m, 2 H, Ar-H), 7.16–7.21 (m, 1 H, Ar-H), 7.21–7.28 (m, 4 H, Ar-H), 7.68–7.73 (m, 2 H, Ar-H). — **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

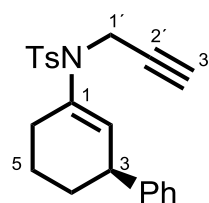


$\delta$  = 18.1 (C-4' or C-5'), 21.60 (ArCH<sub>3</sub>), 21.62 (C-5), 25.9 (C-4' or C-5'), 29.5 (C-6), 31.9 (C-4), 42.2 (C-3), 47.3 (C-1'), 119.6 (C-2'), 126.4 (C-Ar), 127.7 (C-Ar), 127.8 (C-Ar), 128.4 (C-Ar), 129.5 (C-Ar), 131.1 (C-2), 136.6 (C-3'), 136.8 (C-Ar), 138.5 (C-1), 143.1 (C-Ar), 145.5 (C-Ar). — **ESI-HRMS** calcd. for C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>2</sub>SNa [M+Na]<sup>+</sup>: 418.1811; found 418.1814. — The enantiomeric excess was determined by GC analysis; see GP12: 99% *ee*. — The absolute configuration was assigned in analogy to *trans*-**65**.



Peak#	Ret.Time	Area	Area%	Height
1	31.006	4121	0.6373	1933
2	31.151	642448	99.3627	151493
<b>Total</b>		<b>646569</b>	<b>100.0000</b>	<b>153426</b>

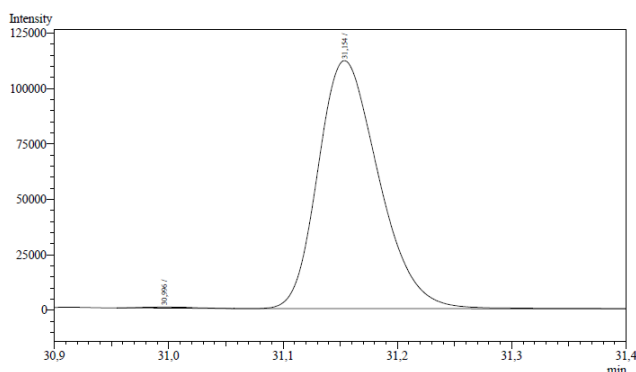
#### *N*-(Prop-2-yn-1-yl)-*N*-[(*S*)-3-phenylcyclohex-1-enyl]-4-methylbenzenesulfonamide (**320**)



A mixture of [RhCl(cod)]<sub>2</sub> (2.0 mg, 4.1  $\mu$ mol), (*S*)-binap (6.0 mg, 9.6  $\mu$ mol), and ketimine **63** (99.7 mg, 400  $\mu$ mol) was stirred for 30 min under reduced pressure. THF (2.5 mL) was added and the resulting solution was stirred for 45 min at room temperature. Phenylzinc chloride (1.02 M in THF, 588  $\mu$ L, 600  $\mu$ mol) was added in one portion and the dark red solution was stirred for 30 min. *N,N'*-Dimethylpropylene urea (484  $\mu$ L, 4.00 mmol) and propargyl bromide (80% in toluene, 178  $\mu$ L, 1.6 mmol) was added. After being stirred for 29 h, additional propargyl bromide (80% in toluene, 178  $\mu$ L, 1.6 mmol) was added and the solution was stirred for 17 h. The reaction mixture was poured into H<sub>2</sub>O (20 mL) and extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with brine (20 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (cyclohexane/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1/1) yielded **320** (78 mg, 213  $\mu$ mol, 53%) as a yellow solid.

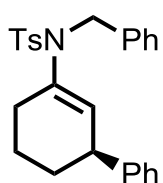
*R*<sub>f</sub> = 0.18 (cyclohexane/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1/2). — **IR**:  $\tilde{\nu}$  = 2958, 2921, 2855, 1995, 1718, 1598, 1456, 1346, 1258, 1156, 1083, 1010, 866, 788, 698, 665, 584, 543 cm<sup>-1</sup>. — **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.41-1.54 (m, 1 H, 4-H), 1.58-1.73 (m, 1 H, 5-H), 1.74-1.87 (m, 1 H, 5-H), 1.91-2.03 (m, 1 H, 4-H), 2.20-2.30 (m, 3 H, 2 x 6-H, 3'-H), 2.39 (s, 3 H, ArCH<sub>3</sub>), 3.44 (m<sub>c</sub>, 1 H, 3-H), 4.20-4.37 (m, 2 H, 1'-H), 5.58 (m<sub>c</sub>, 1 H, 2-H), 7.09-7.16 (m, 2 H, Ar-H) 7.17-7.32 (m, 5 H, Ar-H), 7.71-7.80 (m, 2 H, Ar-H). — **<sup>13</sup>C NMR** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 21.6 (ArCH<sub>3</sub>), 21.7 (C-5), 28.9 (C-6), 31.8 (C-4), 39.4 (C-1'), 42.2 (C-3), 73.2 (C-3'), 78.7 (C-2'), 126.4

(C-Ar), 127.9 (C-Ar), 128.0 (C-Ar), 128.5 (C-Ar), 129.5 (C-Ar), 131.8 (C-2), 136.5 (C-Ar), 138.4 (C-1), 143.6 (C-Ar), 145.3 (C-Ar). — **ESI-HRMS** calcd. for  $C_{22}H_{24}NO_2S$   $[M+H]^+$ : 366.1522; found 366.1532. — The enantiomeric excess was determined by GC analysis; see GP12: 99% *ee*. — The absolute configuration was assigned in analogy to *trans*-**65**.



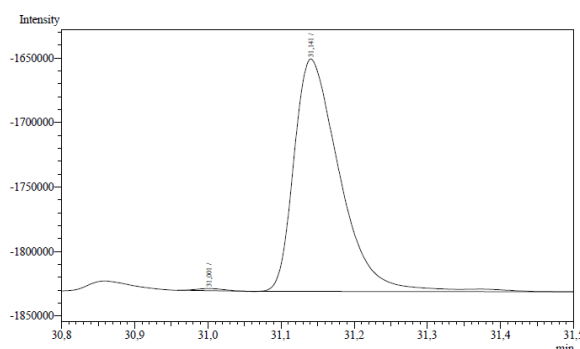
Peak#	Ret.Time	Area	Area%	Height
1	30,996	1458	0,3523	490
2	31,154	412445	99,6477	111693
<b>Total</b>		<b>413903</b>	<b>100,0000</b>	<b>112183</b>

#### *N*-Benzyl-*N*-[(*S*)-3-phenylcyclohex-1-enyl]-4-methylbenzenesulfonamide (**321**)



1,4-Addition and subsequent functionalization according to GP11 using benzylbromide (190  $\mu$ L, 1.60 mmol). The crude product was purified by flash chromatography (cyclohexane to cyclohexane/ $CH_2Cl_2$  1/1) to yield **321** (143 mg, 342  $\mu$ mol, 86%) as a colorless oil.

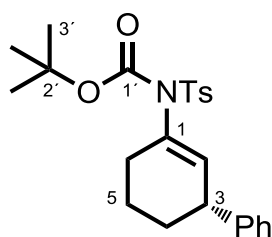
$R_f$  = 0.15 (cyclohexane/ $CH_2Cl_2$  1/1). — **IR**:  $\tilde{\nu}$  = 3030, 2931, 2862, 1657, 1598, 1493, 1450, 1404, 1339, 1262, 1157, 1090, 1055, 957, 885, 811, 736, 698, 661, 598, 543, 456  $cm^{-1}$ . —  **$^1H$  NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 1.13-1.27 (m, 1 H), 1.32-1.46 (m, 1 H), 1.47-1.60 (m, 1 H), 1.68-1.80 (m, 1 H), 1.88-1.97 (m, 2 H), 2.35 (s, 3 H), 3.20-3.30 (m, 1 H), 4.37-4.54 (m, 2 H), 5.32 ( $m_c$ , 1 H), 6.69-6.82 (m, 2 H), 7.05-7.17 (m, 4 H), 7.18-7.29 (m, 6 H), 7.66-7.76 (m, 2 H). —  **$^{13}C$  NMR** (75.5 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 21.5, 21.7, 29.0, 31.8, 42.2, 53.2, 126.3, 127.8 (2 x C), 127.9, 128.4, 128.6, 129.0, 129.6, 132.2, 136.5, 136.6, 138.0, 143.4, 145.3. — The enantiomeric excess was determined by GC analysis; see GP12: 99% *ee*. — The absolute configuration was assigned in analogy to *trans*-**65**.



Peak#	Ret.Time	Area	Area%	Height
1	31.001	4265	0.5428	1637
2	31.141	781503	99.4572	179407
<b>Total</b>		<b>785768</b>	<b>100.0000</b>	<b>181044</b>

### *N*-[(*R*)-3-Phenylcyclohex-1-enyl]-4-methylbenzenesulfonamide-*tert*-butylcarbamate

(**323**)

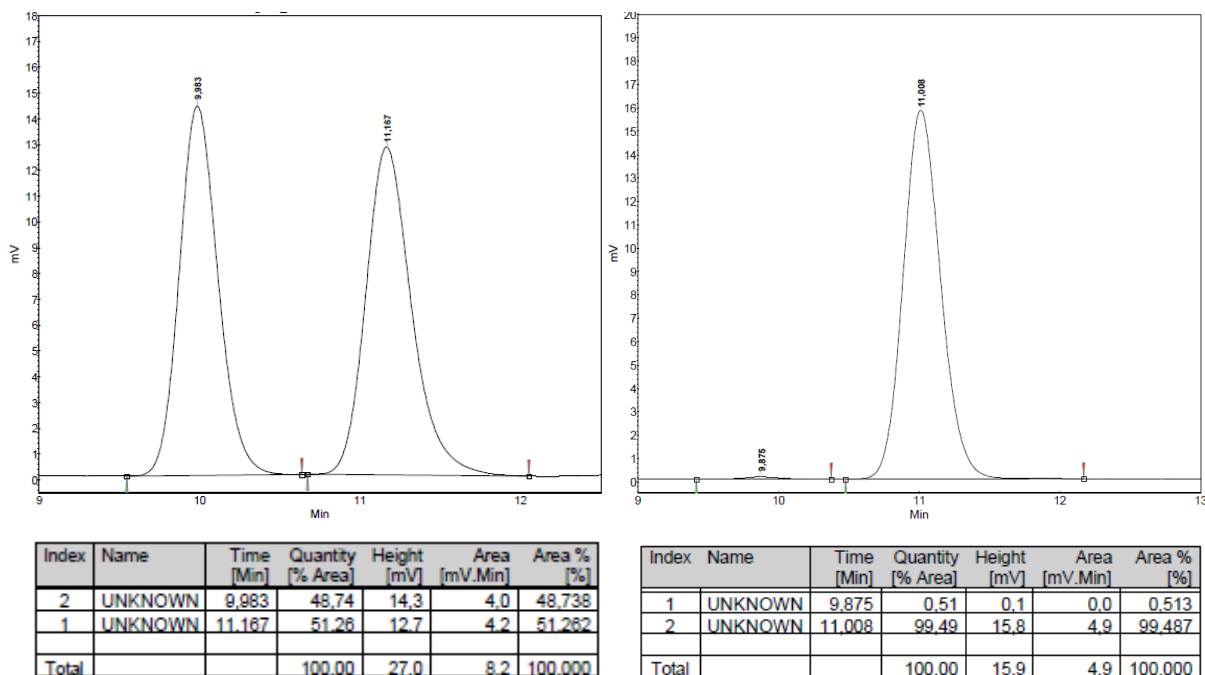


A mixture of  $[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$  (2.0 mg, 4.1  $\mu\text{mol}$ ), (*R*)-binap (6.0 mg, 9.6  $\mu\text{mol}$ ), and ketimine **63** (99.7 mg, 400  $\mu\text{mol}$ ) was stirred for 30 min under reduced pressure. THF (2.5 mL) was added and the resulting solution was stirred for 45 min at room temperature. Phenylzinc chloride (1.03 M in THF, 583  $\mu\text{L}$ , 601  $\mu\text{mol}$ ) was added in

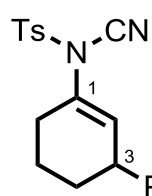
one portion and the dark red reaction was stirred for 30 min. Di-*tert*-butyldicarbonate (175 mg, 801  $\mu\text{mol}$ ) and 4-(dimethylamino)pyridine (4.9 mg, 40  $\mu\text{mol}$ ) were added to the mixture and stirring was continued for 2.5 h. Additional di-*tert*-butyldicarbonate (87.5 mg, 401  $\mu\text{mol}$ ) was added and the solution was stirred for 19.5 h before a third portion of di-*tert*-butyldicarbonate (175 mg, 801  $\mu\text{mol}$ ) was added and the solution was stirred for additional 2 h. After evaporation of the solvent, the residue was dissolved in EtOAc (10 mL) and washed with saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (2 x 12 mL), saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$  (12 mL), and brine (12 mL). The organic layer was dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. Flash chromatography ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $R_f = 0.12$ ) yielded **323** (111 mg, 260  $\mu\text{mol}$ , 65%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{20} = +1.4$  ( $c$  0.004,  $\text{CHCl}_3$ ). — **IR**:  $\tilde{\nu} = 3026, 2979, 2935, 2861, 1727, 1671, 1598, 1493, 1477, 1453, 1395, 1363, 1283, 1253, 1205, 1171, 1143, 1088, 1030, 1019, 981, 931, 894, 852, 833, 813, 753, 720, 701, 661, 616, 581, 545 \text{ cm}^{-1}$ . —  **$^1\text{H}$  NMR** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.42$  (s, 9 H, 3'-H), 1.57-1.64 (m, 1 H, 4-H), 1.72-1.82 (m, 1 H, 5-H), 1.84-1.92 (m, 1 H, 5-H), 2.02-2.09 (m, 1 H, 4-H), 2.39-2.41 (m, 2 H, 2 x 6-H), 2.42 (s, 3 H,  $\text{ArCH}_3$ ), 3.60 ( $m_c$ , 1 H, 3-H), 5.81 ( $m_c$ , 1 H, 2-H), 7.20-7.25 (m, 1 H, Ar-H), 7.27-7.35 (m, 6 H, Ar-H), 7.89 ( $m_c$ , 2 H, Ar-H). —  **$^{13}\text{C}$  NMR** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 21.2$  (C-5), 21.7 ( $\text{ArCH}_3$ ), 28.1 (C-3'), 29.8 (C-6), 31.6 (C-4), 42.3 (C-3), 84.0 (C-2'), 126.5 (C-Ar), 128.1 (C-Ar), 128.56 (C-Ar), 128.57 (C-Ar), 129.4 (C-Ar), 133.0 (C-2), 136.5 (C-1), 137.3 (C-Ar), 144.3 (C-Ar), 145.3 (C-Ar), 150.6 (C-1'). — **ESI-HRMS** calcd. for  $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{NO}_4\text{SNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 450.1710; found 450.1709.

— The enantiomeric excess was determined by HPLC (Daicel Chiralpak IC column, isocratic elution: *n*-hexane/2-propanol 80/20, flow rate 1.0 mL/min); **retention times**: 9.9 min (minor enantiomer), 11.0 min (major enantiomer): 99% *ee*. — The absolute configuration was assigned in analogy to *trans*-**65**.



### *N*-Cyano-*N*-(3-phenylcyclohex-1-enyl)-4-methylbenzenesulfonamide (**336**)

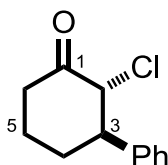


According to table 33, entry 3: A mixture of [RhCl(cod)]<sub>2</sub> (2.0 mg, 4.1 μmol), *rac*-binap (6.0 mg, 9.6 μmol), and ketimine **63** (100 mg, 401 μmol) was stirred for 30 min under reduced pressure. THF (2.5 mL) was added and the resulting solution was stirred for 45 min at room temperature. Phenylzinc chloride (0.77 M in THF, 780 μL, 601 μmol) was added in one portion and the dark red solution was stirred for 30 min. 1-Cyanobenzotriazole (0.5 M in THF, 1.6 mL, 800 μmol) was added and the resulting solution was stirred for 23 h. The reaction mixture was poured into saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl (50 mL) and extracted with EtOAc (4 x 100 mL). The combined organic layers were washed with brine (100 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, *R*<sub>f</sub> = 0.64) yielded **336** (56 mg, 0.16 mmol, 40%) as a colorless oil.

**IR:**  $\tilde{\nu}$  = 3031, 2938, 2864, 2223, 1714, 1664, 1596, 1492, 1448, 1380, 1301, 1174, 1082, 1038, 973, 905, 814, 752, 700, 666, 583, 547 cm<sup>-1</sup>. — **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.44–1.50 (m, 1 H, 4-H), 1.60–1.71 (m, 1 H, 5-H), 1.80–1.87 (m, 1 H, 5-H), 1.93–2.00 (m, 1 H, 4-H), 2.17–2.22 (m, 2 H, 2 x 6-H), 2.47 (s, 3 H, ArCH<sub>3</sub>), 3.48 (m<sub>c</sub>, 1 H, 3-H), 5.84 (m<sub>c</sub>, 1 H,

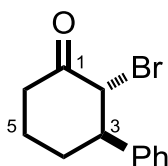
2-H), 7.05-7.08 (m, 2 H, Ar-H), 7.21-7.26 (m, 1 H, Ar-H), 7.28-7.32 (m, 2 H, Ar-H), 7.37-7.40 (m, 2 H, Ar-H), 7.84-7.87 (m, 2 H, Ar-H). —  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 21.3 (C-5), 22.0 ( $\text{ArCH}_3$ ), 27.5 (C-6), 31.1 (C-4), 42.0 (C-3), 108.4 (CN), 126.9 (C-Ar), 127.6 (C-Ar), 128.4 (C-Ar), 128.7 (C-Ar), 130.4 (C-Ar), 133.0 (C-2), 133.5 (C-Ar), 134.6 (C-1), 143.8 (C-Ar), 146.7 (C-Ar). — **ESI-HRMS** calcd. for  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 353.1318; found 353.1317.

#### ***trans*-2-Chloro-3-phenylcyclohexanone (340)**



According to table 34, entry 1: Prepared according to GP10 with *rac*-binap (6.0 mg, 9.6  $\mu\text{mol}$ ), *N*-chlorosuccinimide (80.1 mg, 600  $\mu\text{mol}$ ), reaction time 4 h. The reaction mixture was then warmed to room temperature and stirred 16 h. The solution was poured into saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$  (20 mL) and extracted with EtOAc (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with brine (20 mL), dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude product [*dr* (*trans/cis*) >97:3] was purified by flash chromatography (cyclohexane/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  1/1,  $R_f$  = 0.14) to yield **340** (40 mg, 192  $\mu\text{mol}$ , 48%) as a colorless solid.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.77-1.87 (m, 1 H, 5-H), 1.98-2.07 (m, 1 H, 4-H), 2.11-2.21 (m, 2 H, 4-H, 5-H), 2.49-2.58 (m, 1 H, 6-H), 2.74-2.80 (m, 1 H, 6-H), 3.08 (dt,  $J$  = 3.8, 11.7 Hz, 1 H, 3-H), 4.68 (dd,  $J$  = 1.1, 11.6 Hz, 1 H, 2-H), 7.23-7.26 (m, 2 H, Ar-H), 7.27-7.31 (m, 1 H, Ar-H), 7.35-7.39 (m, 2 H, Ar-H). —  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 25.6 (C-5), 34.3 (C-4), 41.1 (C-6), 54.8 (C-3), 69.0 (C-2), 127.3 (C-Ar), 127.5 (C-Ar), 128.9 (C-Ar), 141.6 (C-Ar), 201.8 (C-1). — The relative configuration was determined by NOESY.

#### ***trans*-2-Bromo-3-phenylcyclohexanone (341)**



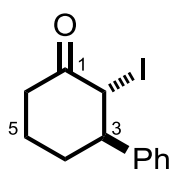
According to table 34, entry 2: Prepared according to GP10 with *rac*-binap (6.0 mg, 9.6  $\mu\text{mol}$ ), reaction time 4 h. The reaction mixture was poured into saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$  (20 mL) and extracted with EtOAc (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with brine (20 mL), dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude product [*dr* (*trans/cis*) >97:3] was purified by flash chromatography (cyclohexane/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  1/1,  $R_f$  = 0.28) to yield **341** (75 mg, 296  $\mu\text{mol}$ , 74%) as a colorless solid.

**IR:**  $\tilde{\nu}$  = 3030, 2924, 2862, 1719, 1598, 1493, 1447, 1365, 1321, 1287, 1242, 1153, 1074, 1019, 959, 927, 818, 753, 702, 660, 587, 545, 511, 477, 440  $\text{cm}^{-1}$ . —  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.77-1.87 (m, 1 H, 5-H), 1.95-2.05 (m, 1 H, 4-H), 2.06-2.15 (m, 1 H, 5-H), 2.20-

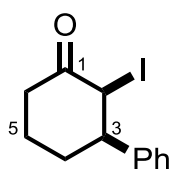
2.28 (m, 1 H, 4-H), 2.50-2.59 (m, 1 H, 6-H), 2.82-2.89 (m, 1 H, 6-H), 3.25 (dt,  $J = 3.9$ , 10.7 Hz, 1 H, 3-H), 4.79 (dd,  $J = 1.2$ , 10.8 Hz, 1 H, 2-H), 7.20-7.33 (m, 2 H, Ar-H), 7.27-7.31 (m, 1 H, Ar-H), 7.34-7.38 (m, 2 H, Ar-H). —  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 25.1$  (C-5), 34.1 (C-4), 40.4 (C-6), 54.5 (C-3), 61.2 (C-2), 127.2 (C-Ar), 127.4 (C-Ar), 128.8 (C-Ar), 142.4 (C-Ar), 201.6 (C-1). — **ESI-HRMS** calcd. for  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{BrONa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 275.0042; found 275.0042. — The relative configuration was determined by NOESY.

### 2-Iodo-3-phenylcyclohexanone (**342**)

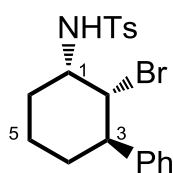
According to table 34, entry 3: Prepared according to GP10 with *rac*-binap (6.0 mg, 9.6  $\mu\text{mol}$ ), *N*-iodosuccinimide (135 mg, 600  $\mu\text{mol}$ ), reaction time 3 h. The reaction mixture was poured into saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$  (20 mL) and extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with brine (20 mL), dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude product [*dr* (*trans/cis*) >97:3] was purified by flash chromatography (cyclohexane/EtOAc 8/1) to yield 66 mg of an inseparable mixture [*dr* (*trans/cis*) 44:56] of *trans*-**342** (approx. 94.8  $\mu\text{mol}$ , 24% yield based on  $^1\text{H NMR}$  analysis) and *cis*-**342** (approx. 124  $\mu\text{mol}$ , 31% yield based on  $^1\text{H NMR}$  analysis) as colorless oil.



*trans*-**342**:  $R_f = 0.16$  (cyclohexane/EtOAc 12/1). —  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , signals belonging to *trans*-**292** are marked with an A in the spectrum):  $\delta = 1.70$ -1.87 (m, 1 H, 5-H), 1.89-2.01 (m, 2 H, 4-H, 5-H), 2.13-2.32 (m, 1 H, 4-H), 2.34-2.59 (m, 1 H, 6-H), 2.92-3.04 (m, 1 H, 6-H), 3.34 (m<sub>c</sub>, 1 H, 3-H), 4.98 (m<sub>c</sub>, 1 H, 2-H), 7.10-7.40 (m, 5 H, Ar-H). —  $^{13}\text{C NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 27.0$  (C-5), 32.8 (C-4), 38.3 (C-6), 41.6 (C-2), 54.6 (C-3), 127.1 (C-Ar), 127.4 (C-Ar), 128.8 (C-Ar), 143.6 (C-Ar), 203.3 (C-1). — The relative configuration was determined by NOESY.



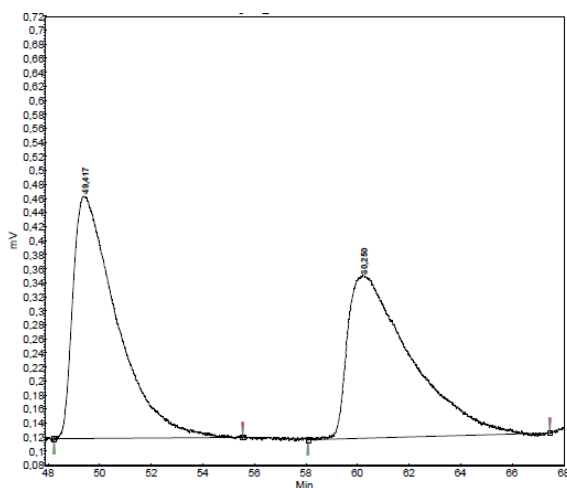
*cis*-**342**:  $R_f = 0.16$  (cyclohexane/EtOAc 12/1). —  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , signals belonging to *cis*-**292** are marked with a B in the spectrum):  $\delta = 1.70$ -1.87 (m, 1 H, 5-H), 1.89-2.01 (m, 1 H, 4-H), 2.13-2.32 (m, 2 H, 4-H, 5-H), 2.34-2.59 (m, 2 H, 3-H, 6-H), 3.46 (m<sub>c</sub>, 1 H, 6-H), 4.65 (m<sub>c</sub>, 1 H, 2-H), 7.10-7.40 (m, 5 H, Ar-H). —  $^{13}\text{C NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 25.0$  (C-5), 25.8 (C-4), 34.5 (C-6), 44.4 (C-2), 47.3 (C-3), 127.2 (C-Ar), 127.5 (C-Ar), 128.6 (C-Ar), 141.4 (C-Ar), 205.3 (C-1). — The relative configuration was determined by NOESY.

**N-[(1*S*,2*R*,3*R*)-2-Bromo-3-phenylcyclohexyl]-4-methylbenzenesulfonamide (346)**

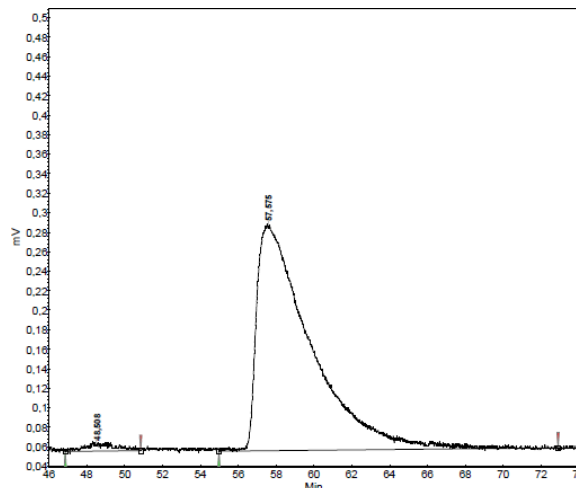
Prepared according to GP10 with (*S*)-binap (6.0 mg, 9.6  $\mu\text{mol}$ ), reaction time 2 h. The suspension was allowed to warm to room temperature and was then concentrated under vacuum. MeOH (4.0 mL) was added and the mixture was cooled to 0 °C and treated with NaBH<sub>4</sub> (76 mg, 2.01 mmol). After 30 min at 0 °C, the solution was warmed to room temperature and stirred for 18 h. The mixture was poured into HCl (1.0 M, 8 mL), extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10 mL), and the combined organic layers were washed with brine (10 mL). The solution was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude product [*dr* (1*S*,2*R*,3*R*)/(1*R*,2*R*,3*R*) >97:3] was purified by flash chromatography (cyclohexane/EtOAc 8/1, *R<sub>f</sub>* = 0.06) to yield **346** (75 mg, 184 mg, 46%) as a colorless solid.

**IR:**  $\tilde{\nu}$  = 3269, 3030, 2931, 2858, 1707, 1598, 1493, 1423, 1322, 1153, 1085, 1020, 942, 907, 872, 807, 752, 668, 590, 539 cm<sup>-1</sup>. — **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.54-1.66 (m, 3 H, 4-H, 5-H, 6-H), 1.80-1.91 (m, 1 H, 5-H), 1.99-2.10 (m, 1 H, 4-H), 2.21-2.34 (m, 1 H, 6-H), 2.42 (s, 3 H, ArCH<sub>3</sub>), 3.00-3.12 (m, 1 H, 3-H), 3.57 (m<sub>c</sub>, 1 H, 1-H), 4.37 (dd, *J* = 3.7, 10.4 Hz, 1 H, 2-H), 5.07 (m<sub>c</sub>, 1 H, NH), 7.10-7.15 (m, 2 H, Ar-H), 7.18-7.35 (m, 5 H, Ar-H), 7.73-7.82 (m, 2 H, Ar-H). — **<sup>13</sup>C NMR** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 19.8 (C-5), 21.7 (ArCH<sub>3</sub>), 30.8 (C-6), 33.7 (C-4), 47.4 (C-3), 55.1 (C-1), 60.9 (C-2), 127.15 (C-Ar), 127.23 (C-Ar), 127.7 (C-Ar), 128.7 (C-Ar), 129.8 (C-Ar), 136.5 (C-Ar), 142.8 (C-Ar), 143.8 (C-Ar). — **ESI-HRMS** calcd. for C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>BrNO<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 430.0447; found 430.0447. — The enantiomeric excess was determined by HPLC (Daicel Chiralpak IB column, isocratic elution: *n*-hexane/2-propanol 98/2, flow rate 1.0 mL/min); **retention times**: 48.5 min (minor enantiomer), 57.6 min (major enantiomer): 96% *ee*. — The relative configuration was determined by NOESY, and the absolute configuration was assigned in analogy to *trans*-**65**.





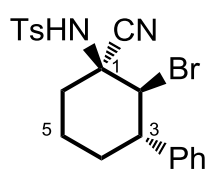
Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area % [%]
2	UNKNOWN	49,417	50,96	0,3	0,7	50,960
1	UNKNOWN	60,250	49,04	0,2	0,7	49,040
Total			100,00	0,6	1,3	100,000



Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area % [%]
2	UNKNOWN	48,508	1,97	0,0	0,0	1,969
1	UNKNOWN	57,575	98,03	0,2	0,8	98,031
Total			100,00	0,2	0,8	100,000

***N*-[*(1S,2S,3S)*-2-Bromo-1-cyano-3-phenylcyclohexyl]-4-methylbenzenesulfonamide (**347**) and *N*-[*(1R,2S,3S)*-2-Bromo-1-cyano-3-phenylcyclohexyl]-4-methylbenzenesulfonamide (**348**)**

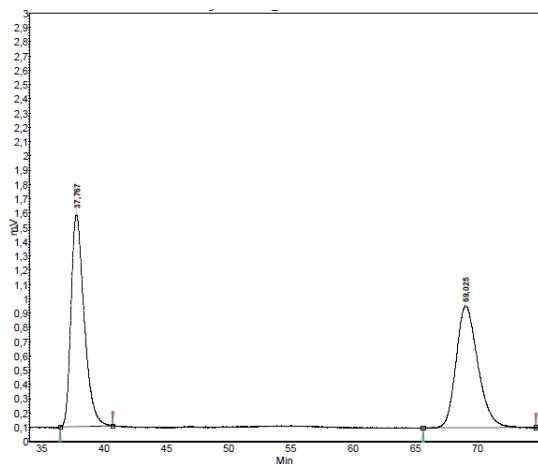
Prepared according to GP10 with (*R*)-binap (6.0 mg, 9.6  $\mu$ mol), reaction time 2 h. The solution was allowed to warm to room temperature, TMSCN (150  $\mu$ L, 1.20 mmol) was added, and the reaction mixture was stirred for 18 h. The mixture was poured into saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 mL), extracted with EtOAc (3 x 10 mL), and the combined organic layers were washed with brine (10 mL). The solution was dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude product [*dr* (*1S,2S,3S*)/(*1R,2S,3S*) 52:48] was purified by flash chromatography (cyclohexane/EtOAc 10/1) to yield **347** (63 mg, 145  $\mu$ mol, 36%) as a colorless solid and **348** (60 mg, 139  $\mu$ mol, 35%) as a colorless solid.



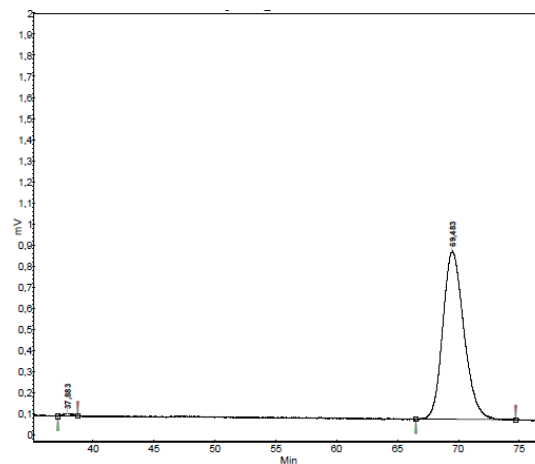
**347**:  $R_f$  = 0.21 (cyclohexane/EtOAc 4/1). — **IR**:  $\tilde{\nu}$  = 3297, 2929, 2862, 1597, 1493, 1444, 1410, 1331, 1158, 1090, 1021, 906, 810, 757, 731, 699, 669, 605, 564, 548, 516, 445, 403  $\text{cm}^{-1}$ . —  **$^1\text{H}$  NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.57-1.66 (m, 1 H, 4-H), 1.67-1.79 (m, 1 H, 5-H), 1.90-2.10 (m, 3 H, 4-H, 5-H, 6-H), 2.45 (s, 3 H,  $\text{ArCH}_3$ ), 3.10-3.24 (m, 2 H, 3-H, 6-H), 4.44 (d,  $J$  = 11.8 Hz, 1 H, 2-H), 5.37 (s, 1 H,  $\text{NH}$ ), 7.11-7.17 (m, 2 H, Ar-H), 7.27-7.45 (m, 5 H, Ar-H), 7.82-7.91 (m, 2 H, Ar-H). —  **$^{13}\text{C}$  NMR** (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 19.7 (C-5), 21.8 ( $\text{ArCH}_3$ ), 35.5 (C-6), 35.6 (C-4), 47.2 (C-3), 57.7 (C-1), 63.2 (C-2), 117.8 (CN), 127.2 (C-Ar), 127.8 (C-Ar), 128.1 (C-Ar), 129.0 (C-Ar), 130.1 (C-Ar), 135.8 (C-Ar), 142.2 (C-Ar), 145.1 (C-Ar). —



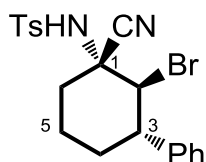
**ESI-HRMS** calcd. for  $C_{20}H_{21}BrNO_2SNa$   $[M+Na]^+$ : 455.0399; found 455.0401. — The enantiomeric excess was determined by HPLC (Daicel Chiralpak IC column, isocratic elution: *n*-hexane/2-propanol 90/10, flow rate 1.0 mL/min); **retention times**: 37.9 min (minor enantiomer), 69.5 min (major enantiomer): 99% *ee*. — The relative configuration was determined by NOESY, and the absolute configuration was assigned in analogy to *trans*-**65**.



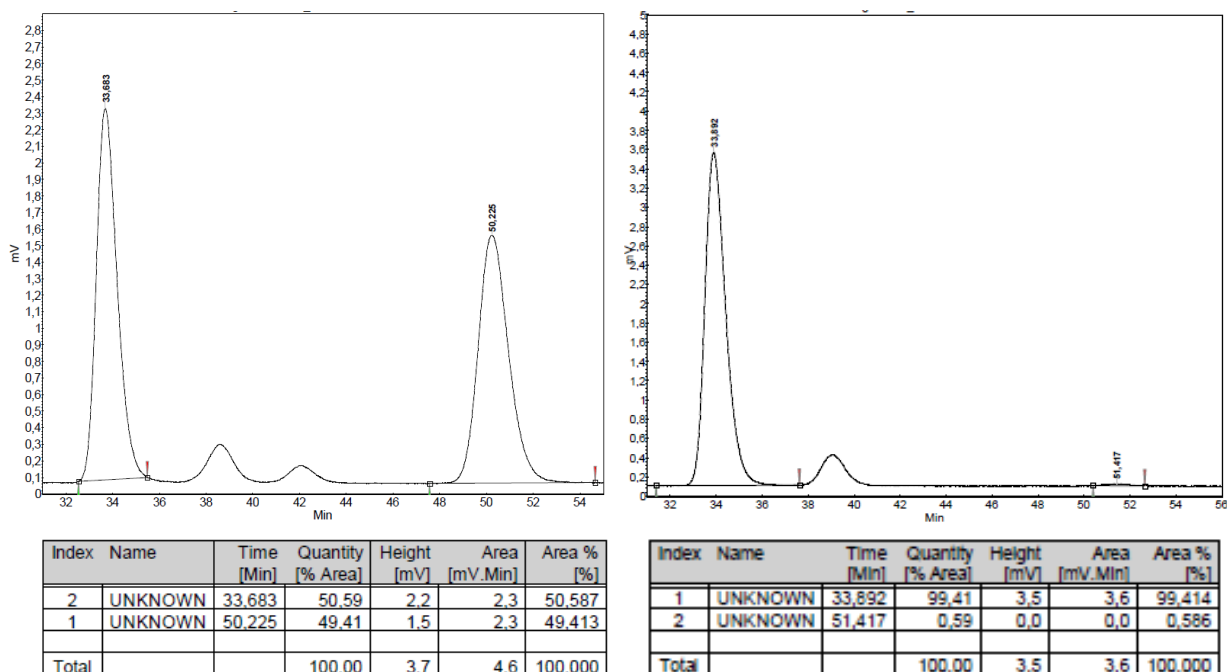
Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area % [%]
2	UNKNOWN	37.767	51.32	1.5	1.8	51.320
1	UNKNOWN	69.025	48.68	0.9	1.7	48.680
Total			100.00	2.3	3.5	100.000



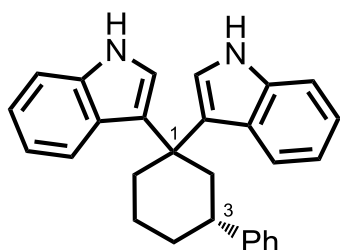
Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area % [%]
2	UNKNOWN	37.883	0.62	0.0	0.0	0.616
1	UNKNOWN	69.483	99.38	0.8	1.6	99.384
Total			100.00	0.8	1.6	100.000



**348**:  $R_f$  = 0.16 (cyclohexane/EtOAc 4/1). — **IR**:  $\tilde{\nu}$  = 3262, 2932, 2864, 1986, 1597, 1493, 1447, 1407, 1330, 1159, 1124, 1089, 994, 946, 880, 846, 813, 760, 730, 700, 660, 560, 456  $cm^{-1}$ . —  **$^1H$  NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 1.51-1.65 (m, 1 H, 4-H), 1.76-2.05 (m, 4 H, 4-H, 2 x 5-H, 6-H), 2.47 (s, 3 H,  $ArCH_3$ ), 2.79-2.89 (m, 1 H, 6-H), 3.15 (dt,  $J$  = 3.8, 12.1 Hz, 1 H, 3-H), 4.15 (d,  $J$  = 11.5 Hz, 1 H, 2-H), 5.65 (s, 1 H, NH), 7.08-7.17 (m, 2 H, Ar-H), 7.27-7.45 (m, 5 H, Ar-H), 7.79-7.91 (m, 2 H, Ar-H). —  **$^{13}C$  NMR** (75.5 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 21.8 ( $ArCH_3$ ), 22.0 (C-5), 35.1 (C-4), 35.6 (C-6), 50.0 (C-3), 61.4 (C-1), 62.9 (C-2), 116.3 (CN), 127.3 (C-Ar), 127.78 (C-Ar), 127.81 (C-Ar), 129.0 (C-Ar), 130.1 (C-Ar), 137.1 (C-Ar), 141.8 (C-Ar), 144.9 (C-Ar). — **ESI-HRMS** calcd. for  $C_{20}H_{21}BrNO_2SNa$   $[M+Na]^+$ : 455.0399; found 455.0401. — The enantiomeric excess was determined by HPLC (Daicel Chiralpak IC column, isocratic elution: *n*-hexane/2-propanol 90/10, flow rate 1.0 mL/min); **retention times**: 33.9 min (minor enantiomer), 51.4 min (major enantiomer): 99% *ee*. — The relative configuration was determined by NOESY, and the absolute configuration was assigned in analogy to *trans*-**65**.



### 3,3'-[(*R*)-3-Phenylcyclohexane-1,1-diyl]-bis-(1*H*-indole) (**361**)



A mixture of  $[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$  (2.0 mg, 4.1  $\mu\text{mol}$ ), (*R*)-binap (6.0 mg, 9.6  $\mu\text{mol}$ ), and ketimine **63** (99.7 mg, 400  $\mu\text{mol}$ ) was stirred for 30 min under reduced pressure. THF (2.5 mL) was added and the resulting solution was stirred for 45 min at room temperature.

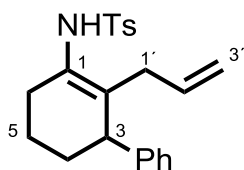
Phenylzinc chloride (0.90 M in THF, 667  $\mu\text{L}$ , 0.60 mmol) was added in one portion and the dark red solution was stirred for 30 min. The mixture was then poured into a stirred mixture of MTBE (32 mL),  $\text{NaHCO}_3$  (1.50 g), and  $\text{H}_2\text{O}$  (0.8 mL), stirred for 15 min, and dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . After addition of activated charcoal, the suspension was filtered over Celite<sup>®</sup>, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude enamide **64a** was dissolved in toluene (6.0 mL), molecular sieves (4 Å, 366 mg), indole (70.3 mg, 600  $\mu\text{mol}$ ), and diphenylphosphate (10.0 mg, 40.0  $\mu\text{mol}$ ) were added and the solution was stirred for 18.5 h. The mixture was filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (cyclohexane/EtOAc 1/8,  $R_f = 0.25$ ) yielded **361** (99 mg, 0.25 mmol, 63%) as a yellow solid.

<sup>1</sup>**H** NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.56–1.67 (m, 1 H), 1.75–1.87 (m, 2 H), 1.87–1.95 (m, 1 H), 2.18–2.29 (m, 1 H), 2.37 (m<sub>c</sub>, 1 H), 2.87–2.97 (m, 2 H), 2.98–3.06 (m, 1 H), 6.66–6.69 (m, 1 H), 6.83–6.91 (m, 2 H), 6.97–7.02 (m, 1 H), 7.02–7.07 (m, 1 H), 7.12–7.15 (m, 2 H), 7.15–7.19 (m, 2 H), 7.02–7.27 (m, 4 H), 7.46 (m<sub>c</sub>, 1 H), 7.53 (m<sub>c</sub>, 1 H), 7.63 (m<sub>c</sub>, 1 H), 7.86 (m<sub>c</sub>, 1 H). — <sup>13</sup>**C** NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 23.4, 34.4, 36.5, 40.0, 40.6, 44.6, 111.2, 111.3,

118.7, 118.8, 120.4, 120.9, 121.1, 121.3, 121.4, 121.9, 123.4, 125.8, 126.0, 126.4, 126.7, 127.1, 128.4, 137.1, 137.2, 147.7. — **ESI-HRMS** calcd. for  $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{N}_2[\text{M}+\text{H}]^+$ : 389.2023; found 389.2025.

## VI. Experiments According to Chapter C.V.

### *N*-(2-Allyl-3-phenylcyclohex-1-enyl)-4-methylbenzenesulfonamide (**362**)

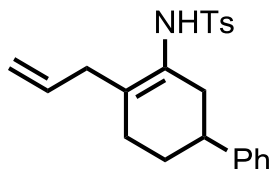


According to table 37, entry 3: In a 10 mL microwave reaction vessel enamide **308** (49 mg, 133  $\mu$ mol) was dissolved in *N,N*-dimethylformamide (2.7 mL). The vessel was sealed and the mixture was heated in a microwave reactor for 30 min at 200 °C. The cold reaction mixture

was concentrated under reduced pressure to yield 49 mg of a mixture, containing approx. 51  $\mu$ mol (38%) of **312**, based on  $^1\text{H}$  NMR analysis with anisole as internal standard.

$R_f$  = 0.19 (cyclohexane/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  1/2). —  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.48-1.65 (m, 3 H, 4-H, 2 x 5-H), 1.78-1.87 (m, 1 H, 4-H), 2.05-2.13 (m, 1 H, 1'-H), 2.15-2.26 (m, 1 H, 6-H), 2.39-2.58 (m, 2 H, 6-H, 1'-H), 2.48 (s, 3 H,  $\text{ArCH}_3$ ), 3.37 ( $m_c$ , 1 H, 3-H), 4.91-4.96 (m, 1 H, 3'-H), 4.98-5.04 (m, 1 H, 3'-H), 5.47-5.59 (m, 1 H, 2'-H), 6.19 (s, 1 H, NH), 6.86-6.91 (m, 2 H, Ar-H), 7.16-7.23 (m, 3 H, Ar-H), 7.33-7.39 (m, 2 H, Ar-H), 7.79-7.84 (m, 2 H, Ar-H). —  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 19.0 (C-5), 21.8 ( $\text{ArCH}_3$ ), 28.7 (C-6), 31.9 (C-4), 35.1 (C-1'), 45.0 (C-3), 116.1 (C-3'), 126.4 (C-Ar), 126.9 (C-2), 127.4 (C-Ar), 128.3 (C-Ar), 128.6 (C-Ar), 129.9 (C-Ar), 132.1 (C-Ar), 134.7 (C-1), 137.6 (C-2'), 143.9 (C-Ar), 144.4 (C-Ar).

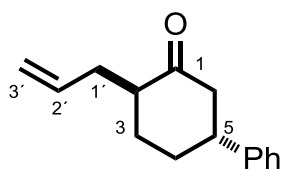
### *N*-(2-Allyl-5-phenyl-cyclohex-1-enyl)-4-methylbenzenesulfonamide (**363**)



According to table 37, entry 4: In a 10 mL microwave reaction vessel enamide **264** (61 mg, 166  $\mu$ mol) was dissolved in *N,N*-dimethylacetamide (3.3 mL). The vessel was sealed and the mixture was heated in a microwave reactor for 30 min at 185 °C. The cold reaction

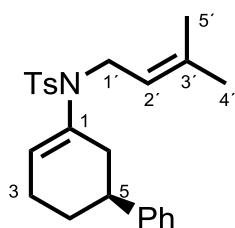
mixture was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (cyclohexane/ $\text{EtOAc}$  7/1) to yield 27 mg of an inseparable mixture of **362** (approx. 38  $\mu$ mol, 23% yield based on  $^1\text{H}$  NMR analysis) and **363** (approx. 35  $\mu$ mol, 21% yield based on  $^1\text{H}$  NMR analysis) as colorless solid.

$R_f$  = 0.16 (cyclohexane/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  1/2). —  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.57-1.70 (m, 1 H), 1.83-1.92 (m, 1 H), 2.08-2.26 (m, 2 H), 2.38-2.48 (m, 2 H), 2.43 (s, 3 H), 2.56-2.63 (m, 2 H), 2.71-2.83 (m, 1 H), 4.93-5.05 (m, 2 H), 5.50-5.66 (m, 1 H), 5.72 (s, 1 H), 7.10-7.16 (m, 2 H), 7.18-7.23 (m, 1 H), 7.27-7.34 (m, 4 H), 7.72-7.77 (m, 2 H).

**2-Allyl-5-phenylcyclohexanone (364)**

According to table 37, entry 6: In a 10 mL microwave reaction vessel Enamide **308** (58 mg, 158  $\mu\text{mol}$ ) was dissolved in 1,2-dichlorobenzene (3.2 mL). The vessel was sealed and the mixture was heated in a microwave reactor at 200 °C for 2 h. The cold reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (cyclohexane/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  1/2) to yield 16.5 mg of an inseparable mixture of **362** (approx. 21  $\mu\text{mol}$ , 13% yield based on  $^1\text{H}$  NMR analysis) and **363** (approx. 24  $\mu\text{mol}$ , 15% yield based on  $^1\text{H}$  NMR analysis) as colorless solid and 10 mg of **364** (47  $\mu\text{mol}$ , 30%) as colorless oil.

$R_f$  = 0.27 (cyclohexane/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  1/2). —  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.41-1.51 (m, 1 H, 3-H), 1.87-1.97 (m, 1 H, 4-H), 1.98-2.06 (m, 1 H, 1'-H), 2.07-2.12 (m, 1 H, 4-H), 2.24-2.30 (m, 1 H, 3-H), 2.40-2.48 (m, 1 H, 2-H), 2.54-2.58 (m, 1 H, 6-H), 2.58-2.64 (m, 2 H, 6-H, 1'-H), 2.98 (tt,  $J$  = 4.0, 12.7 Hz, 5-H), 5.00-5.09 (m, 2 H, 3'-H), 5.78-5.87 (m, 1 H, 2'-H), 7.20-7.25 (m, 3 H, Ar-H), 7.31-7.34 (m, 2 H, Ar-H). —  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 29.9 (C-3), 32.6 (C-4), 33.4 (C-1'), 46.1 (C-5), 49.6 (C-6), 49.8 (C-2), 116.6 (C-3'), 126.7 (C-Ar), 126.9 (C-Ar), 128.8 (C-Ar), 136.6 (C-2'), 144.4 (C-Ar), 211.2 (C-1). — The relative configuration was determined by NOESY.

**N-3-Methylbut-2-enyl-N-[(S)-5-phenylcyclohex-1-enyl]-4-methylbenzenesulfonamide (379)**

In a 10 mL microwave reaction vessel Enamide **319** (63 mg, 159  $\mu\text{mol}$ ) was dissolved in 1,2-dichlorobenzene (3.2 mL). The vessel was sealed and the mixture was heated in a microwave reactor for 4 h at 200 °C. The cold reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography

(cyclohexane/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  2/1) to yield 27 mg of an inseparable mixture of **319** (approx. 34  $\mu\text{mol}$ , 21% yield based on  $^1\text{H}$  NMR analysis) and **379** (approx. 35  $\mu\text{mol}$ , 22% yield based on  $^1\text{H}$  NMR analysis) as yellow oil.

$R_f$  = 0.19 (cyclohexane/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  1/2). —  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.58-1.64 (m, 1 H, 4-H), 1.61 (s, 3 H, 4'-H or 5'-H), 1.71 (s, 3 H, 4'-H or 5'-H), 1.84-1.90 (m, 1 H, 4-H), 2.13-2.20 (m, 4 H, 2 x 3-H, 2 x 6-H), 2.43 (s, 3 H,  $\text{ArCH}_3$ ), 2.73-2.79 (m, 1 H, 5-H), 3.89-3.94 (m, 2 H, 1'-H), 5.14-5.18 (m, 1 H, 2'-H), 5.51-5.53 (m, 1 H, 2-H), 7.13-7.17 (m, 2 H, Ar-H), 7.18-7.22 (m, 1 H, Ar-H), 7.22-7.26 (m, 2 H, Ar-H), 7.27-7.31 (m, 2 H, Ar-H), 7.69-7.73 (m,

2 H, Ar-H). —  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , determined from the HSQC):  $\delta$  = 18.0 (C-4' or C-5'), 21.6 (ArCH<sub>3</sub>), 25.5 (C-3 or C-6), 25.9 (C-4' or C-5'), 29.1 (C-4), 37.1 (C-3 or C-6), 40.6 (C-5), 47.2 (C-1'), 119.5 (C-2'), 126.4 (C-Ar), 127.0 (C-Ar), 127.8 (C-Ar), 128.3 (C-2), 129.1 (C-Ar), 129.5 (C-Ar), 136.8 (C-3'), 138.6 (C-1), 143.2 (C-Ar), 145.5 (C-Ar), 146.3 (C-Ar).

**F. Literaturverzeichnis**

- [1] T.-L. Ho, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3-86.
- [2] a) G. Klopman, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 223-234; b) L. Salem, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 553-566; c) L. Salem, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 543-552.
- [3] C. Janiak, H.-J. Meyer, D. Gudat, R. Alsfasser, *Riedel - Moderne Anorganische Chemie*, Walter de Gruyter GmbH & Co.KG, Berlin, Boston, **2012**, 4. Auflage, S. 22-23.
- [4] N. Krause, *Metallorganische Chemie: Selektive Synthesen mit metallorganischen Verbindungen*, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, Berlin, Oxford, **1996**, S. 28-32.
- [5] A. Alexakis, J. Frutos, P. Mangeney, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 2427-2430.
- [6] a) A. H. M. de Vries, A. Meetsma, B. L. Feringa, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2526-2528; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2374-2376; b) B. L. Feringa, M. Pineschi, L. A. Arnold, R. Imbos, A. H. M. De Vries, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2733-2736; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2620-2623.
- [7] a) A. Alexakis, J. E. Bäckvall, N. Krause, O. Pàmies, M. Diéguez, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2796-2823; b) T. Jerphagnon, M. G. Pizzuti, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1039-1075; c) J. F. Teichert, B. L. Feringa, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 2538-2582; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2486-2528.
- [8] a) M. Schinnerl, M. Seitz, A. Kaiser, O. Reiser, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4259-4262; b) M. Schinnerl, M. Seitz, A. Kaiser, O. Reiser, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 471.
- [9] D. Pena, F. Lopez, S. R. Harutyunyan, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Chem. Commun.* **2004**, 1836-1837.
- [10] P. Cottet, D. Müller, A. Alexakis, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 828-831.
- [11] K. Takatsu, R. Shintani, T. Hayashi, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 5662-5666; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5548-5552.
- [12] M. Shi, C.-J. Wang, W. Zhang, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 5507-5516.
- [13] A.-p. Xing, C.-b. Bai, L.-l. Wang, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 455-459.
- [14] a) C. Jahier-Diallo, M. S. T. Morin, P. Queval, M. Rouen, I. Artur, P. Querard, L. Toupet, C. Crévisy, O. Baslé, M. Mauduit, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 993-997; b) K.-s. Lee, A. H. Hoveyda, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4455-4462.
- [15] K.-s. Lee, M. K. Brown, A. W. Hird, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7182-7184.

- [16] T. L. May, M. K. Brown, A. H. Hoveyda, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 7468-7472; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7358-7362.
- [17] a) A. O. Larsen, W. Leu, C. N. Oberhuber, J. E. Campbell, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11130-11131; b) J. J. Van Veldhuizen, S. B. Garber, J. S. Kingsbury, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4954-4955.
- [18] C. Hawner, K. Li, V. Cirriez, A. Alexakis, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 8334-8337; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8211-8214.
- [19] J. A. Dabrowski, M. T. Villaume, A. H. Hoveyda, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 8314-8317; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 8156-8159.
- [20] C. Wu, G. Yue, C. D.-T. Nielsen, K. Xu, H. Hirao, J. Zhou, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 742-745.
- [21] a) F. López, S. R. Harutyunyan, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12784-12785; b) B. L. Feringa, R. Badorrey, D. Pena, S. R. Harutyunyan, A. J. Minnaard, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 5834-5838; c) K. H. Ahn, R. B. Klassen, S. J. Lippard, *Organometallics* **1990**, *9*, 3178-3181; d) G. M. Villacorta, C. P. Rao, S. J. Lippard, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3175-3182.
- [22] T. Robert, J. Velder, H.-G. Schmalz, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 7832-7835; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7718-7721.
- [23] a) Q. Naeemi, T. Robert, D. P. Kranz, J. Velder, H.-G. Schmalz, *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 887-892; b) Q. Naeemi, M. Dindaroğlu, D. P. Kranz, J. Velder, H.-G. Schmalz, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 1179-1185.
- [24] L. Palais, A. Alexakis, *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 2866-2870.
- [25] M. Dindaroğlu, S. Akyol, H. Şimşir, J.-M. Neudörfl, A. Burke, H.-G. Schmalz, *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, *24*, 657-662.
- [26] a) D. Martin, S. Kehrli, M. d'Augustin, H. Clavier, M. Mauduit, A. Alexakis, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8416-8417; b) S. Kehrli, D. Martin, D. Rix, M. Mauduit, A. Alexakis, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9890-9904.
- [27] T. Nishikata, Y. Yamamoto, N. Miyaara, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 2874-2876; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2768-2770.
- [28] T. Nishikata, Y. Yamamoto, N. Miyaara, *Organometallics* **2004**, *23*, 4317-4324.
- [29] D. A. Culkin, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5816-5817.
- [30] A. C. Albéniz, N. M. Catalina, P. Espinet, R. Redón, *Organometallics* **1999**, *18*, 5571-5576.



- [31] S. E. Walker, J. Boehnke, P. E. Glen, S. Levey, L. Patrick, J. A. Jordan-Hore, A.-L. Lee, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1886-1889.
- [32] T. Nishikata, Y. Yamamoto, N. Miyaoura, *Chem. Commun.* **2004**, 1822-1823.
- [33] A. Gutnov, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4547-4554.
- [34] F. Gini, B. Hessen, A. J. Minnaard, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5309-5312.
- [35] Q. Xu, R. Zhang, T. Zhang, M. Shi, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3935-3937.
- [36] J. C. Holder, A. N. Marziale, M. Gatti, B. Mao, B. M. Stoltz, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 74-77.
- [37] T. Nishikata, Y. Yamamoto, N. Miyaoura, *Chem. Lett.* **2007**, *36*, 1442-1443.
- [38] T. Nishikata, Y. Yamamoto, N. Miyaoura, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4007-4010.
- [39] F. Gini, B. Hessen, B. L. Feringa, A. J. Minnaard, *Chem. Commun.* **2007**, 710-712.
- [40] K. Kobayashi, T. Nishikata, Y. Yamamoto, N. Miyaoura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2008**, *81*, 1019-1025.
- [41] K. Kikushima, J. C. Holder, M. Gatti, B. M. Stoltz, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6902-6905.
- [42] A. L. Gottumukkala, K. Matcha, M. Lutz, J. G. de Vries, A. J. Minnaard, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 6907-6914.
- [43] J. Buter, R. Moezelaar, A. J. Minnaard, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 5883-5890.
- [44] R. Van Zeeland, L. M. Stanley, *ACS Catal.* **2015**, *5*, 5203-5206.
- [45] T. Nishikata, Y. Yamamoto, I. D. Gridnev, N. Miyaoura, *Organometallics* **2005**, *24*, 5025-5032.
- [46] M. Sakai, H. Hayashi, N. Miyaoura, *Organometallics* **1997**, *16*, 4229-4231.
- [47] Y. Takaya, M. Ogasawara, T. Hayashi, M. Sakai, N. Miyaoura, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5579-5580.
- [48] a) Y. Takaya, M. Ogasawara, T. Hayashi, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6957-6961; b) K. Yoshida, M. Ogasawara, T. Hayashi, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1901-1905; c) M. Pucheault, S. Darses, J.-P. Genêt, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3552-3557.
- [49] J. D. Hargrave, J. C. Allen, C. G. Frost, *Chem. Asian J.* **2010**, *5*, 386-396.
- [50] a) R. Shintani, N. Tokunaga, H. Doi, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6240-6241; b) J. Le Notre, J. C. Allen, C. G. Frost, *Chem. Commun.* **2008**, 3795-3797; c) N. Tokunaga, T. Hayashi, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 607-613.
- [51] S. Oi, A. Taira, Y. Honma, Y. Inoue, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 97-99.

- [52] a) T. Hayashi, N. Tokunaga, K. Yoshida, J. W. Han, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12102-12103; b) N. Tokunaga, K. Yoshida, T. Hayashi, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 5445-5449.
- [53] R. Tato, R. Riveiros, J. Pérez Sestelo, L. A. Sarandeses, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 1606-1611.
- [54] a) Y. Takaya, T. Senda, H. Kurushima, M. Ogasawara, T. Hayashi, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 4047-4056; b) S. Sakuma, M. Sakai, R. Itooka, N. Miyaoura, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5951-5955; c) C. G. Frost, S. D. Penrose, K. Lambshead, P. R. Raithby, J. E. Warren, R. Gleave, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2119-2122.
- [55] a) T. Senda, M. Ogasawara, T. Hayashi, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6852-6856; b) S. Sakuma, N. Miyaoura, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8944-8946.
- [56] F. Guo, L. C. Konkol, R. J. Thomson, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 18-20.
- [57] T. Hayashi, T. Senda, Y. Takaya, M. Ogasawara, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11591-11592.
- [58] T. Hayashi, T. Senda, M. Ogasawara, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10716-10717.
- [59] K. Sasaki, T. Hayashi, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 8321-8323; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8145-8147.
- [60] T. Hayashi, K. Yamasaki, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2829-2844.
- [61] T. Hayashi, M. Takahashi, Y. Takaya, M. Ogasawara, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5052-5058.
- [62] A. Kina, H. Iwamura, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3904-3905.
- [63] A. Kina, Y. Yasuhara, T. Nishimura, H. Iwamura, T. Hayashi, *Chem. Asian J.* **2006**, *1*, 707-711.
- [64] R. Itooka, Y. Iguchi, N. Miyaoura, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6000-6004.
- [65] R. Shintani, T. Hayashi, *Aldrichimica Acta* **2009**, *42*, 31-38.
- [66] a) T. Gendrineau, O. Chuzel, H. Eijsberg, J.-P. Genet, S. Darses, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 7783-7786; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7669-7692; b) S. Helbig, S. Sauer, N. Cramer, S. Laschat, A. Baro, W. Frey, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2331-2337; c) R. Rinkus, M. Jurgelėnas, S. Stončius, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 3017-3021; d) T. Hayashi, K. Ueyama, N. Tokunaga, K. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11508-11509; e) C. Defieber, J.-F. Paquin, S. Serna, E. M. Carreira, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3873-3876.
- [67] Z.-T. He, Y.-B. Wei, H.-J. Yu, C.-Y. Sun, C.-G. Feng, P. Tian, G.-Q. Lin, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 9186-9191.

- [68] R. Shintani, K. Ueyama, I. Yamada, T. Hayashi, *Org. Lett.* **2004**, 6, 3425-3427.
- [69] T. Nishimura, Y. Takiguchi, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 9086-9089.
- [70] J.-F. Paquin, C. Defieber, C. R. J. Stephenson, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 10850-10851.
- [71] W. J. Dziechciejewski, R. Weber, O. Sowada, M. M. K. Boysen, *Org. Lett.* **2015**, 17, 4132-4135.
- [72] S. Sörgel, N. Tokunaga, K. Sasaki, K. Okamoto, T. Hayashi, *Org. Lett.* **2008**, 10, 589-592.
- [73] N. Tokunaga, T. Hayashi, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 513-516.
- [74] a) G. Pattison, G. Piraux, H. W. Lam, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 14373-14375; b) I. D. Roy, A. R. Burns, G. Pattison, B. Michel, A. J. Parker, H. W. Lam, *Chem. Commun.* **2014**, 50, 2865-2868.
- [75] Z.-Q. Wang, C.-G. Feng, S.-S. Zhang, M.-H. Xu, G.-Q. Lin, *Angew. Chem.* **2010**, 122, 5916-5919; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 5780-5783.
- [76] Q. He, C. M. So, Z. Bian, T. Hayashi, J. Wang, *Chem. Asian J.* **2015**, 10, 540-543.
- [77] R. Shintani, W.-L. Duan, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 5628-5629.
- [78] Y.-J. Chen, T.-J. Hu, C.-G. Feng, G.-Q. Lin, *Chem. Commun.* **2015**, 51, 8773-8776.
- [79] R. Shintani, T. Hayashi, *Org. Lett.* **2011**, 13, 350-352.
- [80] R. Shintani, Y. Tsutsumi, M. Nagaosa, T. Nishimura, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 13588-13589.
- [81] R. Shintani, M. Takeda, T. Nishimura, T. Hayashi, *Angew. Chem.* **2010**, 122, 4061-4063; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 3969-3971.
- [82] C. Hawner, D. Müller, L. Gremaud, A. Felouat, S. Woodward, A. Alexakis, *Angew. Chem.* **2010**, 122, 7935-7938; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 7769-7772.
- [83] Lediglich fünf verschiedene chirale Dien-Liganden sind kommerziell erhältlich. Der Preis für 100 mg liegt zwischen 6.70 € (21.60 €/mmol) und 418 € (1079.95 €/mmol). Binap ist zum Vergleich für 100 mg für 21.50 € (133.87 €/mmol) erhältlich; Preise von Sigma-Aldrich am 23.02.2016.
- [84] C. Defieber, H. Grützmacher, E. M. Carreira, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 4558-4579; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 4482-4502.
- [85] a) G. Chen, J. Gui, P. Cao, J. Liao, *Tetrahedron* **2012**, 68, 3220-3224; b) Q. Chen, L. Li, F. Guo, Z. Mao, *Tetrahedron* **2016**, 72, 2632-2636; c) Q. Chen, C. Chen, F. Guo, W. Xia, *Chem. Commun.* **2013**, 49, 6433-6435; d) X. Feng, B. Wei, J. Yang, H. Du, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 5927-5929.

- [86] a) N. Khier, A. Salvador, A. Chelouan, A. Alcudia, I. Fernandez, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 2366-2368; b) F. Xue, D. Wang, X. Li, B. Wan, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 7893-7898; c) S.-S. Jin, H. Wang, T.-S. Zhu, M.-H. Xu, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 1764-1768.
- [87] F. Xue, D. Wang, X. Li, B. Wan, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 3071-3081.
- [88] G. Chen, J. Gui, L. Li, J. Liao, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 7823-7827; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7681-7685.
- [89] a) P. Mauleón, J. C. Carretero, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3195-3198; b) T. Itoh, T. Mase, T. Nishikata, T. Iyama, H. Tachikawa, Y. Kobayashi, Y. Yamamoto, N. Miyaura, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 9610-9621.
- [90] a) L. Mediavilla Urbaneja, N. Krause, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 494-496; b) J.-G. Boiteau, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9481-9484.
- [91] a) T. Korenaga, R. Maenishi, K. Hayashi, T. Sakai, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 3247-3254; b) A. J. Smith, L. K. Abbott, S. F. Martin, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4200-4203; c) T. Korenaga, K. Hayashi, Y. Akaki, R. Maenishi, T. Sakai, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2022-2025.
- [92] T. Shimada, M. Suda, T. Nagano, K. Kakiuchi, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10178-10181.
- [93] a) Q.-A. Chen, X. Dong, M.-W. Chen, D.-S. Wang, Y.-G. Zhou, Y.-X. Li, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1928-1931; b) J. J. Bürgi, R. Mariz, M. Gatti, E. Drinkel, X. Luan, S. Blumentritt, A. Linden, R. Dorta, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 2806-2809; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2768-2771; c) N. Khier, Á. Salvador, V. Valdivia, A. Chelouan, A. Alcudia, E. Álvarez, I. Fernández, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 6510-6521.
- [94] a) F. Han, G. Chen, X. Zhang, J. Liao, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2928-2931; b) J. Chen, J. Chen, F. Lang, X. Zhang, L. Cun, J. Zhu, J. Deng, J. Liao, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4552-4553.
- [95] X. Zhang, J. Chen, F. Han, L. Cun, J. Liao, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 1443-1446.
- [96] a) R. Mariz, A. Briceño, R. Dorta, R. Dorta, *Organometallics* **2008**, *27*, 6605-6613; b) M. Ogasawara, Y.-Y. Tseng, S. Arae, T. Morita, T. Nakaya, W.-Y. Wu, T. Takahashi, K. Kamikawa, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 9377-9384.
- [97] a) R. Shintani, W.-L. Duan, T. Nagano, A. Okada, T. Hayashi, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4687-4690; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4611-4614; b) W.-L. Duan, H. Iwamura, R. Shintani, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 2130-2138.

- [98] a) M. Kuriyama, K. Nagai, K.-i. Yamada, Y. Miwa, T. Taga, K. Tomioka, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8932-8939; b) M. Kuriyama, K. Tomioka, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 921-923.
- [99] a) F. Lang, D. Li, J. Chen, J. Chen, L. Li, L. Cun, J. Zhu, J. Deng, J. Liao, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 843-846; b) G. Chen, J. Xing, P. Cao, J. Liao, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 5908-5911.
- [100] J. Wang, M. Wang, P. Cao, L. Jiang, G. Chen, J. Liao, *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 6791-6795; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 6673-6677.
- [101] V. Valdivia, N. Bilbao, J. F. Moya, C. Rosales-Barrios, A. Salvador, R. Recio, I. Fernandez, N. Khair, *RSC Advances* **2016**, *6*, 3041-3047.
- [102] J.-M. Becht, E. Bappert, G. Helmchen, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1495-1498.
- [103] B. T. Hahn, F. Tewes, R. Fröhlich, F. Glorius, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 1161-1164; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1143-1146.
- [104] Y. Uozumi, M. Nakazono, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 274-277.
- [105] Y. Otomaru, T. Senda, T. Hayashi, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3357-3359.
- [106] G. de la Herrán, M. Mba, M. C. Murcia, J. Plumet, A. G. Csáky, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1669-1671.
- [107] T. Gendrineau, J.-P. Genet, S. Darses, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 308-310.
- [108] Y. Wang, X. Feng, H. Du, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4954-4957.
- [109] T. Korenaga, A. Ko, K. Shimada, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 9975-9980.
- [110] a) D. Popa, R. Marcos, S. Sayalero, A. Vidal-Ferran, M. A. Pericàs, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1539-1556; b) C. Jönsson, S. Lundgren, S. J. Haswell, C. Moberg, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 10515-10520; c) K. Takeda, T. Oohara, N. Shimada, H. Nambu, S. Hashimoto, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 13992-13998.
- [111] W. Shu, S. L. Buchwald, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 5451-5454; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5355-5358.
- [112] W. Shu, S. L. Buchwald, Enantioselective  $\beta$ -Arylation of Ketones Enabled by Lithiation/Borylation/1,4-Addition Sequence Under Flow Conditions, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 5451-5454; **2012**, *51*, 5355-5358, copyright Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. Reproduced with permission.
- [113] a) O. Meyer, J.-M. Becht, G. Helmchen, *Synlett* **2003**, 1539-1541; b) G. Chen, N. Tokunaga, T. Hayashi, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2285-2288.
- [114] J.-M. Becht, O. Meyer, G. Helmchen, *Synthesis* **2003**, 2805-2810.

- [115] T. Nishimura, J. Wang, M. Nagaosa, K. Okamoto, R. Shintani, F.-y. Kwong, W.-y. Yu, A. S. C. Chan, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 464-465.
- [116] G. Kumaraswamy, G. Ramakrishna, P. Naresh, B. Jagadeesh, B. Sridhar, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8468-8471.
- [117] H. J. Edwards, J. D. Hargrave, S. D. Penrose, C. G. Frost, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 2093-2105.
- [118] a) B. C. Calvo, A. V. R. Madduri, S. R. Harutyunyan, A. J. Minnaard, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 2061-2069; b) M. Vuagnoux-d'Augustin, A. Alexakis, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 9647-9662; c) M. Gärtner, J. Qu, G. Helmchen, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1186-1190.
- [119] K. Li, A. Alexakis, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 7762-7765; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7600-7603.
- [120] R. Bloch, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1407-1438.
- [121] a) S. Kobayashi, Y. Mori, J. S. Fossey, M. M. Salter, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2626-2704; b) S. Kobayashi, H. Ishitani, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1069-1094.
- [122] T. Hayashi, M. Ishigedani, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 976-977.
- [123] T. Hayashi, M. Kawai, N. Tokunaga, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 6251-6254; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6125-6128.
- [124] N. Hermanns, S. Dahmen, C. Bolm, S. Bräse, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 3844-3846; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3692-3694.
- [125] a) H. F. Duan, Y. X. Jia, L. X. Wang, Q. L. Zhou, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2567-2569; b) K. Okamoto, T. Hayashi, V. H. Rawal, *Chem. Commun.* **2009**, 4815-4817; c) R. Shintani, R. Narui, Y. Tsutsumi, S. Hayashi, T. Hayashi, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 6123-6125; d) H. Wang, M.-H. Xu, *Synthesis* **2013**, *45*, 2125-2133; e) G.-Z. Zhao, G. Sipos, A. Salvador, A. Ou, P. Gao, B. W. Skelton, R. Dorta, *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 1759-1766; f) J. D. Sieber, D. Chennamadhavuni, K. R. Fandrick, B. Qu, Z. S. Han, J. Savoie, S. Ma, L. P. Samankumara, N. Grinberg, H. Lee, J. J. Song, C. H. Senanayake, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5494-5497; g) C.-C. Chen, B. Gopula, J.-F. Syu, J.-H. Pan, T.-S. Kuo, P.-Y. Wu, J. P. Henschke, H.-L. Wu, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 8077-8085.
- [126] a) R. Shintani, M. Takeda, T. Tsuji, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13168-13169; b) R. Shintani, M. Takeda, Y.-T. Soh, T. Ito, T. Hayashi, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2977-2979.



- [127] a) H. Wang, Y. Li, M.-H. Xu, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3962-3965; b) Y. Li, Y.-N. Yu, M.-H. Xu, *ACS Catal.* **2016**, *6*, 661-665; c) H. Wang, T. Jiang, M.-H. Xu, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 971-974.
- [128] a) T. Jiang, Z. Wang, M.-H. Xu, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 528-531; b) T. Nishimura, A. Noishiki, G. Chit Tsui, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 5056-5059; c) T. Nishimura, A. Noishiki, Y. Ebe, T. Hayashi, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 1821-1824; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1777-1780.
- [129] a) T. Nishimura, Y. Ebe, H. Fujimoto, T. Hayashi, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 5504-5506; b) Y.-J. Chen, Y.-H. Chen, C.-G. Feng, G.-Q. Lin, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3400-3403.
- [130] a) C. Jiang, Y. Lu, T. Hayashi, *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 10094-10097; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 9936-9939; b) G. Yang, W. Zhang, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 7688-7692; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7540-7544; c) H. Dai, X. Lu, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3478-3481; d) G.-N. Ma, T. Zhang, M. Shi, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 875-878; e) X. Gao, B. Wu, Z. Yan, Y.-G. Zhou, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 55-58.
- [131] a) Y.-X. Liao, Q.-S. Hu, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 7602-7607; b) M. G. Pizzuti, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 940-947; c) I. Bonnaventure, A. B. Charette, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6330-6340; d) J. M. Chen, D. Li, H. F. Ma, L. F. Cun, J. Zhu, J. G. Deng, J. Liao, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6921-6923; e) A. A. Boezio, A. B. Charette, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1692-1693.
- [132] P. Tian, H.-Q. Dong, G.-Q. Lin, *ACS Catal.* **2012**, *2*, 95-119.
- [133] K. I. Yamada, K. Tomioka, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2874-2886.
- [134] Y.-w. Sun, P.-l. Zhu, Q. Xu, M. Shi, *RSC Advances* **2013**, *3*, 3153-3168.
- [135] J. Esquivias, R. G. Arrayás, J. C. Carretero, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7451-7454.
- [136] F. Palacios, J. Vicario, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5405-5408.
- [137] a) J. Westmeier, *Dissertation*, Philipps-Universität Marburg, **2015**; b) J. Westmeier, P. von Zezschwitz, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 15897-15900.
- [138] S. Hirner, A. Kolb, J. Westmeier, S. Gebhardt, S. Middel, K. Harms, P. von Zezschwitz, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3162-3165.
- [139] A. Lee, S. Ahn, K. Kang, M.-S. Seo, Y. Kim, W. Y. Kim, H. Kim, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5490-5493.
- [140] S. Gebhardt, *Masterarbeit*, Philipps-Universität Marburg, **2012**.
- [141] J. Hyttel, J.-J. Larsen, *J. Neurochem.* **1985**, *44*, 1615-1622.
-

- [142] K. P. Boegesoe, J. Arnt, V. Boeck, A. V. Christensen, J. Hyttel, K. G. Jensen, *J. med. Chem.* **1988**, *31*, 2247-2256.
- [143] K. P. Bogeso, A. V. Christensen, J. Hyttel, T. Liljefors, *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 1817-1828.
- [144] N. G. Nørager, L. L. R. Lorentz-Petersen, L. O. Lyngsø, J. Kehler, K. Juhl, *Synlett* **2011**, 1753-1755.
- [145] H. M. L. Davies, T. M. Gregg, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4951-4953.
- [146] W.-T. Wei, J.-Y. Yeh, T.-S. Kuo, H.-L. Wu, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 11405-11409.
- [147] R. W. Layer, *Chem. Rev.* **1963**, *63*, 489-510.
- [148] R. Appel, S. Chelli, T. Tokuyasu, K. Troshin, H. Mayr, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 6579-6587.
- [149] a) W. B. Jennings, C. J. Lovely, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3725-3728; b) M. A. Zolfigol, M. Tavasoli, A. R. Moosavi-Zare, P. Arghavani-Hadi, A. Zare, V. Khakyzadeh, *RSC Advances* **2013**, *3*, 7692-7696; c) X.-F. Wu, C. Vovard-Le Bray, L. Bechki, C. Darcel, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 7380-7384; d) C. S. Marques, A. J. Burke, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 4232-4239.
- [150] a) J. Burés, C. Isart, J. Vilarrasa, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4635-4638; b) F. A. Davis, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8993-9003; c) E. Lamy, P. Lüthi, C. Paturel, T. Winkler, P. M. J. Jung, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5657-5660.
- [151] a) G. D. Artman III, A. Bartolozzi, R. W. Franck, S. M. Weinreb, *Synlett* **2001**, 232-233; b) C. Brown, R. F. Hudson, K. A. F. Record, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1978**, 822-828.
- [152] D. L. Boger, W. L. Corbett, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4777-4780.
- [153] J. L. García Ruano, J. Alemán, M. Belén Cid, A. Parra, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 179-182.
- [154] J. P. Wolfe, J. E. Ney, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4607-4610.
- [155] Y. Sugihara, S. Iimura, J. Nakayama, *Chem. Commun.* **2002**, 134-135.
- [156] R. Patel, V. P. Srivastava, L. D. S. Yadav, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 1610-1614.
- [157] L.-Y. Fan, F.-F. Gao, W.-H. Jiang, M.-Z. Deng, C.-T. Qian, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 2133-2137.
- [158] O. Pablo, J. F. Collados, S. R. Harutyunyan, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 1247-1250.
- [159] J. F. Collados, E. Toledano, D. Guijarro, M. Yus, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5744-5750.
- [160] A. Vass, J. Dudás, R. S. Varma, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4951-4954.
- [161] S. Hirner, J. Westmeier, S. Gebhardt, C. H. Müller, P. von Zezschwitz, *Synlett* **2014**, 25, 1697-1700.



- [162] P. Sun, S. M. Weinreb, M. Shang, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8604-8608.
- [163] P. G. M. Wuts, T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, WILEY-InterScience, New Jersey, **2007**, 4. Auflage, S. 845.
- [164] R. O. Hutchins, S. J. Rao, J. Adams, K. MaryGail, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8077-8080.
- [165] E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, C. P. Chen, V. K. Singh, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7925-7926.
- [166] R. K. Dieter, L. A. Silks, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4687-4701.
- [167] L. Calvo, A. González-Ortega, R. Navarro, M. Pérez, M. C. Sañudo, *Synthesis* **2005**, 3152-3158.
- [168] M. T. Barros, S. S. Dey, C. D. Maycock, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 742-747.
- [169] C. Girlanda-Junges, F. Keyling-Bilger, G. Schmitt, B. Luu, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 7735-7748.
- [170] a) J. Vidal, F. Huet, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3733-3736; b) F. Kienzle, R. E. Minder, *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 1537-1539; c) N. A. Plobeck, J. E. Bäckvall, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4508-4512; d) P. Chiu, C. P. Szeto, Z. Geng, K. F. Cheng, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4091-4093.
- [171] a) C. Simal, T. Lebl, A. M. Z. Slawin, A. D. Smith, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 3713-3717; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3653-3657; b) D. I. S. P. Resende, S. Guieu, C. G. Oliva, A. M. S. Silva, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 6585-6588; c) D. G. Stark, L. C. Morrill, P.-P. Yeh, A. M. Z. Slawin, T. J. C. O'Riordan, A. D. Smith, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 11856-11860; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 11642-11646.
- [172] Y.-D. Lin, J.-Q. Kao, C.-T. Chen, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5195-5198.
- [173] X. Huang, J. Huang, Y. Wen, X. Feng, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2579-2584.
- [174] a) M. G. Kamau, L. S. Harikrishnan, H. J. Finlay, J. X. Qiao, J. Jiang, M. A. Poss, M. E. Salvati, R. R. Wexler, R. M. Lawrence, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 2696-2703; b) D. J. Hart, K. Kanai, D. G. Thomas, T. K. Yang, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 289-294.
- [175] G. I. Georg, G. C. B. Harriman, S. A. Peterson, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7366-7368.
- [176] a) Y. S. Chauhan, R. A. S. Chandraratna, D. A. Miller, R. W. Kondrat, W. Reischl, W. H. Okamura, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1028-1033; b) M. Gerspacher, H. Pfander, *Helv. Chim. Acta* **1989**, *72*, 151-157; c) T. Kawanobe, M. Iwamoto, K. Kogami, M. Matsui, *Agric. Biol. Chem.* **1987**, *51*, 791-796.
- [177] a) J. Limanto, B. Dorner, P. N. Devine, *Synthesis* **2006**, 4143-4150; b) E. Ciganek, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4521-4527.

- [178] H. Yamamoto, E. Ho, I. Sasaki, M. Mitsutake, Y. Takagi, H. Imagawa, M. Nishizawa, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2417-2420.
- [179] P. Magnus, B. Mugrage, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 462-464.
- [180] L. Millbrodt, *Bachelorarbeit*, Philipps-Universität Marburg, **2013**.
- [181] W. Xia, H. Yao, D. Liu, L. Zhao, Y. Zhou, H. Liu, *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 1864-1869.
- [182] R. O. Hutchins, J. Adams, M. C. Rutledge, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7396-7405.
- [183] A. Kolb, *Dissertation*, Philipps-Universität Marburg, **2013**.
- [184] a) S. H. Kwak, S. A. Lee, K.-I. Lee, *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 800-804; b) J. Mao, D. C. Baker, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 841-843.
- [185] F. A. Davis, E. W. Kluger, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 302-303.
- [186] T. Yamamura, H. Nakatsuka, S. Tanaka, M. Kitamura, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 9483-9485; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9313-9315.
- [187] J. A. Jordan-Hore, J. N. Sanderson, A.-L. Lee, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2508-2511.
- [188] H. C. Brown, J. H. Brewster, H. Shechter, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 467-474.
- [189] A. J. Blake, J. Shannon, J. C. Stephens, S. Woodward, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 2462-2472.
- [190] S. Woodward, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 5696-5698; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *117*, 5696-5698.
- [191] a) Q. Yang, G. Shang, W. Gao, J. Deng, X. Zhang, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3916-3919; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3832-3835; b) H. Abe, H. Amii, K. Uneyama, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 313-315; c) M.-W. Chen, Y. Duan, Q.-A. Chen, D.-S. Wang, C.-B. Yu, Y.-G. Zhou, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5075-5077.
- [192] C.-B. Yu, W.-X. Huang, L. Shi, M.-W. Chen, B. Wu, Y.-G. Zhou, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 15837-15840.
- [193] a) J. K. Stille, Y. Becker, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2139-2145; b) Y. Masashi, R. Noyori, *Organometallics* **1992**, *11*, 3167-3169.
- [194] C. Pfaff, unveröffentlichte Ergebnisse, Philipps-Universität Marburg.
- [195] T. Konno, T. Tanaka, T. Miyabe, A. Morigaki, T. Ishihara, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2106-2110.
- [196] A. Lee, H. Kim, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 3520-3527.
- [197] a) M.-K. Lemke, P. Schwab, P. Fischer, S. Tischer, M. Witt, L. Noehringer, V. Rogachev, A. Jäger, O. Kataeva, R. Fröhlich, P. Metz, *Angew. Chem.* **2013**, 11865-

- 11869; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 11651-11655; b) L. Wang, Q. Zhou, C. Qu, Q. Wang, L. Cun, J. Zhu, J. Deng, *Tetrahedron* **2013**, 69, 6500-6506.
- [198] a) M. Asaoka, K. Shima, N. Fujii, H. Takei, *Tetrahedron* **1988**, 44, 4757-4766; b) H. O. House, W. F. Fischer, *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 949-956.
- [199] R. Naasz, L. A. Arnold, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 953-956; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 927-930.
- [200] a) A. Kolb, S. Hirner, K. Harms, P. v. Zezschwitz, *Org. Lett.* **2012**, 14, 1978-1981; b) K. Tomioka, *Pure Appl. Chem.* **2006**, 78, 2029-2034.
- [201] S. Gebhardt, C. H. Müller, J. Westmeier, K. Harms, P. von Zezschwitz, Enantioselective Preparation of 3-Arylcycloalkylamines by Rhodium-Catalyzed 1,4-Addition and Subsequent Stereodivergent Reduction, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 507-514, copyright Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. Reproduced with permission.
- [202] Bei Sigma-Aldrich sind 1090 Aryl- und Heteroarylboronsäuren und nur 70 Aryl- und Heteroarylzinkhalogenide kommerziell erhältlich.
- [203] I. Schmartz, *Bachelorarbeit*, Philipps-Universität Marburg, **2014**.
- [204] a) T.-S. Zhu, S.-S. Jin, M.-H. Xu, *Angew. Chem.* **2012**, 124, 804-807; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 780-783; b) J. P. McMahon, J. A. Ellman, *Org. Lett.* **2005**, 7, 5393-5396; c) Z.-J. Liu, J.-T. Liu, *Chem. Commun.* **2008**, 5233-5235; d) X. Feng, Y. Wang, B. Wei, J. Yang, H. Du, *Org. Lett.* **2011**, 13, 3300-3303.
- [205] A. Kina, K. Ueyama, T. Hayashi, *Org. Lett.* **2005**, 7, 5889-5892.
- [206] a) D. A. Colby, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *Chem. Rev.* **2010**, 110, 624-655; b) Z. Huang, H. N. Lim, F. Mo, M. C. Young, G. Dong, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, 44, 7764-7786; c) Z. Chen, B. Wang, J. Zhang, W. Yu, Z. Liu, Y. Zhang, *Org. Chem. Front.* **2015**, 2, 1107-1295.
- [207] S. Rakshit, F. W. Patureau, F. Glorius, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 9585-9587.
- [208] Z. Wang, B. J. Reius, G. Dong, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 13954-13957.
- [209] a) S. H. Kang, S. Y. Kang, H.-S. Lee, A. J. Buglass, *Chem. Rev.* **2005**, 105, 4537-4558; b) J. Clayden, M. Donnard, J. Lefranc, D. J. Tetlow, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 4624-4639; c) F. Collet, C. Lescot, P. Dauban, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 1926-1936.
- [210] J. Siewert, R. Sandmann, P. von Zezschwitz, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 7252-7254; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 7122-7124.

- [211] a) P. Krogsgaard-Larsen, B. Froelund, K. Frydenvang, *Curr. Pharm. Res.* **2000**, *6*, 1193-1209; b) M. Chebib, R. K. Duke, R. D. Allan, G. A. R. Johnston, *European Journal of Pharmacology* **2001**, *430*, 185-192.
- [212] R. D. Allan, G. A. R. Johnston, *Med. Res. Rev.* **1983**, *3*, 91-118.
- [213] D. P. Walker, S. E. Heasley, A. MacInnes, T. Anjeh, H.-F. Lu, Y. M. Fobian, J. T. Collins, M. L. Vazquez, M. K. Mao, *Synlett* **2011**, 2959-2962.
- [214] a) M. W. Giuliano, S. J. Maynard, A. M. Almeida, L. Guo, I. A. Guzei, L. C. Spencer, S. H. Gellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 15046-15053; b) M. W. Giuliano, S. J. Maynard, A. M. Almeida, A. G. Reidenbach, L. Guo, E. C. Ulrich, I. A. Guzei, S. H. Gellman, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 12351-12361; c) J. H. Lee, H. S. Park, Y. K. Kang, *New J. Chem.* **2015**, *39*, 4640-4646; d) M. Konda, B. Kauffmann, D. B. Rasale, A. K. Das, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 4089-4102.
- [215] a) M. Amorín, L. Castedo, J. R. Granja, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2844-2845; b) R. J. Brea, M. Amorín, L. Castedo, J. R. Granja, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 5856-5859; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5710-5713; c) M. Amorín, L. Castedo, J. R. Granja, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 6543-6551.
- [216] G. A. Lengyel, G. A. Eddinger, W. S. Horne, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 944-947.
- [217] a) M. J. Munchhof, Q. Li, A. Shavnya, G. V. Borzillo, T. L. Boyden, C. S. Jones, S. D. LaGreca, L. Martinez-Alsina, N. Patel, K. Pelletier, L. A. Reiter, M. D. Robbins, G. T. Tkalcovic, *ACS Med. Chem. Lett.* **2012**, *3*, 106-111; b) K. Yamazaki, Y. Kaneko, K. Suwa, S. Ebara, K. Nakazawa, K. Yasuno, *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 2509-2522; c) C. Evans, R. McCague, S. M. Roberts, A. G. Sutherland, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1991**, 656-657; d) E. Forró, F. Fülöp, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 5263-5268; e) H. V. Le, D. D. Hawker, R. Wu, E. Doud, J. Widom, R. Sanishvili, D. Liu, N. L. Kelleher, R. B. Silverman, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 4525-4533.
- [218] M. Winkler, A. C. Knall, M. R. Kulterer, N. Klempier, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7423-7426.
- [219] S. Karlsson, *Org. Process Res. Dev* **2016**, *20*, 1336-1340.
- [220] B. M. Trost, Y. Kondo, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1613-1616.
- [221] A. Skita, R. Rößler, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1939**, *72*, 265-272.
- [222] a) K. Li, Y. Li, D. Zhou, Y. Fan, H. Guo, T. Ma, J. Wen, D. Liu, L. Zhao, *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, *24*, 1889-1897; b) S. Mizukami, T. Nagano, Y. Urano, A. Odani, K. Kikuchi, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3920-3925.

- [223] a) E. Vedejs, S. Lin, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1602-1603; b) T. Ankner, G. Hilmersson, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 503-506.
- [224] a) S. A. Reed, A. R. Mazzotti, M. C. White, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11701-11706; b) D. C. Oniciu, J.-L. H. Dasseux, J. Yang, R. Mueller, E. Pop, A. Denysenko, C. Duan, T.-B. Huang, L. Zhang, B. R. Krause, S. L. Drake, N. Lalwani, C. T. Cramer, B. Goetz, M. E. Pape, A. McKee, G. J. Fici, J. M. Lutostanski, S. C. Brown, C. L. Bisgaier, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 334-348.
- [225] B. Nyasse, L. Grehn, U. Ragnarsson, *Chem. Commun.* **1997**, 1017-1018.
- [226] T. Naota, H. Takaya, S.-I. Murahashi, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 2599-2660.
- [227] a) H. Nakata, *Tetrahedron* **1963**, *19*, 1959-1963; b) P. E. Morris, D. E. Kiely, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1149-1152; c) P. H. J. Carlsen, T. Katsuki, V. S. Martin, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3936-3938.
- [228] a) S. Wolfe, S. K. Hasan, J. R. Campbell, *J. Chem. Soc. D* **1970**, 1420-1421; b) U. A. Spitzer, D. G. Lee, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2539-2540; c) Y. Sasson, G. D. Zappi, R. Neumann, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2880-2883.
- [229] a) Y. Yamamoto, H. Suzuki, Y. Moro-oka, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2107-2108; b) S. Giddings, A. Mills, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1103-1107.
- [230] U. A. Spitzer, D. G. Lee, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 2468-2469.
- [231] M. T. Nunez, V. S. Martin, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1928-1932.
- [232] J. L. Coudret, S. Zöllner, B. J. Ravoo, L. Malara, C. Hanisch, K. Dörre, A. d. Meijere, B. Waegell, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2425-2428.
- [233] J. L. Coudret, B. Waegell, *Inorg. Chim. Acta* **1994**, *222*, 115-122.
- [234] G. Bettoni, G. Carbonara, C. Franchini, V. Tortorella, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 4159-4164.
- [235] X. Zhang, A. C. Schmitt, W. Jiang, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5335-5338.
- [236] a) D. B. Sprinson, E. Chargaff, *J. Biol. Chem.* **1946**, *164*, 433-449; b) B. Sklarz, *Q. Rev. Chem. Soc.* **1967**, *21*, 3-28.
- [237] J. Schreiber, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* **1955**, *38*, 1529-1536.
- [238] a) A. K. Chakraborti, U. R. Ghatak, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1985**, 2605-2609; b) A. K. Chakraborti, U. R. Ghatak, *Synthesis* **1983**, 746-748.
- [239] B. P. Sullivan, D. J. Salmon, T. J. Meyer, *Inorg. Chem.* **1978**, *17*, 3334-3341.
- [240] a) R. Matsubara, S. Kobayashi, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 292-301; b) K. Gopalaiah, H. B. Kagan, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 4599-4657; c) N. Gigant, L. Chausset-Boissarie, I. Gillaizeau, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 7548-7564.

- [241] T. Kochi, T. P. Tang, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6518-6519.
- [242] T. Kochi, T. P. Tang, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11276-11282.
- [243] T. Kochi, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15652-15653.
- [244] F. Colpaert, S. Mangelinckx, G. Verniest, N. De Kimpe, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3792-3797.
- [245] a) C. F. Lochow, R. G. Miller, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3020-3022; b) P. Golborn, F. Scheinmann, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1973**, 2870-2875.
- [246] T. Harada, *The Chemistry of Organozincate Compounds*, John Wiley & Sons, Ltd, **2009**, S. 1-27.
- [247] R. Naasz, L. A. Arnold, M. Pineschi, E. Keller, B. L. Feringa, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1104-1105.
- [248] B. M. Trost, J. Xu, T. Schmidt, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 18343-18357.
- [249] a) D. M. T. Chan, K. L. Monaco, R.-P. Wang, M. P. Winters, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2933-2936; b) P. Y. S. Lam, C. G. Clark, S. Saubern, J. Adams, K. M. Averill, D. M. T. Chan, A. Combs, *Synlett* **2000**, *2000*, 674-676; c) J. Ohata, M. B. Minus, M. E. Abernathy, Z. T. Ball, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 7472-7475.
- [250] T. Iwama, V. H. Rawal, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5725-5728.
- [251] a) P. Anbarasan, H. Neumann, M. Beller, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 4725-4728; b) I. Klement, K. Lennick, C. E. Tucker, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4623-4626; c) Y.-q. Wu, D. C. Limburg, D. E. Wilkinson, G. S. Hamilton, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 795-797; d) E. H. Bartlett, C. Eaborn, D. R. M. Walton, *J. Organomet. Chem.* **1972**, *46*, 267-269; e) P. Anbarasan, H. Neumann, M. Beller, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 4217-4222.
- [252] K. Kiyokawa, T. Nagata, S. Minakata, *Angew. Chem.* **2016**, *128*, 10614-10618; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 10458-10462.
- [253] R. Wang, J. R. Falck, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 6516-6518.
- [254] R. J. Phipps, K. Hiramatsu, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 8376-8379.
- [255] a) F. A. Carey, R. J. Sundberg, *Advanced Organic Chemistry-Part A: Structure and Mechanisms*, Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York, **2000**, 4. Auflage, S. 145; b) E. A. Basso, C. Kaiser, R. Rittner, J. B. Lambert, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7865-7869.
- [256] a) H. Gröger, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2795-2828; b) D. Enders, J. P. Shilvock, *Chem. Soc. Rev.* **2000**, *29*, 359-373.
- [257] M. M. Hansen, P. A. Bartlett, C. H. Heathcock, *Organometallics* **1987**, *6*, 2069-2074.



- [258] E. Negishi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2007**, *80*, 233-257.
- [259] a) T. Imamoto, N. Takiyama, K. Nakamura, T. Hatajima, Y. Kamiya, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4392-4398; b) P. A. Allegretti, E. M. Ferreira, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5924-5927.
- [260] G. F. Hambly, T. H. Chan, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2563-2566.
- [261] E. Vilsmaier, W. Sprügel, K. Gagel, *Tetrahedron Lett.* **1974**, *15*, 2475-2478.
- [262] Y. X. Jia, J. Zhong, S. F. Zhu, C. M. Zhang, Q. L. Zhou, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 5661-5663; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5565-5567.
- [263] L. Claisen, *Chem. Ber.* **1912**, *45*, 3157-3166.
- [264] a) K. C. Majumdar, T. Bhattacharyya, B. Chattopadhyay, B. Sinha, *Synthesis* **2009**, 2117-2142; b) A. M. Martín Castro, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2939-3002; c) K. C. Majumdar, R. K. Nandi, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 6921-6957; d) A. C. Jones, J. A. May, R. Sarpong, B. M. Stoltz, *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 2590-2628; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 2556-2591; e) K. C. Majumdar, S. Alam, B. Chattopadhyay, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 597-643.
- [265] C. O. Kappe, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 6408-6443; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6250-6284.
- [266] a) J. Gonda, M. Martinková, A. Zadrošová, M. Šoteková, J. Raschmanová, P. Čonka, E. Gajdošíková, C. O. Kappe, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6912-6915; b) I. González, I. Bellas, A. Souto, R. Rodríguez, J. Cruces, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2002-2004; c) X. Xiong, M. C. Pirrung, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5832-5834.
- [267] a) J. M. Bruce, Y. Roshan-Ali, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1981**, 2677-2679; b) Y.-L. Lin, J.-Y. Cheng, Y.-H. Chu, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 10949-10957; c) X. Han, D. W. Armstrong, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4205-4208.
- [268] F. C. Gozzo, S. A. Fernandes, D. C. Rodrigues, M. N. Eberlin, A. J. Marsaioli, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5493-5499.
- [269] a) L. G. Beholz, J. R. Stille, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5095-5100; b) A. Palma, J. J. Barajas, V. V. Kouznetsov, E. Stashenko, A. Bahsas, J. Amaro-Luis, *Synlett* **2004**, 2721-2724.
- [270] P. W. Hickmott, *Tetrahedron* **1982**, *38*, 1975-2050.
- [271] F. P. Colonna, E. Valentin, G. Pitacco, A. Risaliti, *Tetrahedron* **1973**, *29*, 3011-3017.
- [272] S. K. Malhotra, D. F. Moakley, F. Johnson, *Chem. Commun. (London)* **1967**, 448-449.
- [273] E. Valentin, G. Pitacco, F. P. Colonna, *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 2837-2838.

- [274] a) D. Banerjee, R. V. Jagadeesh, K. Junge, H. Junge, M. Beller, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 11724-11728; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 11556-11560; b) D. Banerjee, K. Junge, M. Beller, *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 1656-1661; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 1630-1635.
- [275] K. Huang, X. Zhang, H. Geng, S.-k. Li, X. Zhang, *ACS Catal.* **2012**, *2*, 1343-1345.
- [276] K. Huang, Z.-H. Guan, X. Zhang, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 1686-1688.
- [277] M. Anada, M. Tanaka, N. Shimada, H. Nambu, M. Yamawaki, S. Hashimoto, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3069-3077.
- [278] C. Feng, T.-P. Loh, *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 3458-3462.
- [279] a) K. Zheng, X. Liu, J. Zhao, Y. Yang, L. Lin, X. Feng, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 3771-3773; b) R. Matsubara, Y. Nakamura, S. Kobayashi, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 3320-3322; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3258-3260.
- [280] Autorenkollektiv, *Organikum*, WILEY-VCH, Weinheim, New York, Chichester, Brisbane, Singapore, Toronto, **2001**, 21. Auflage, S. 562.
- [281] M. C. Pirrung, *Appendix 3: Recipes for TLS stains*, John Wiley & Sons, Inc., **2006**, S. 171-172.
- [282] P. J. Kocienski, J. A. Christopher, R. Bell, B. Otto, *Synthesis* **2005**, 75-84.
- [283] A. McKillop, J. A. Tarbin, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 1505-1508.
- [284] B.-D. Chong, Y.-I. Ji, S.-S. Oh, J.-D. Yang, W. Baik, S. Koo, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 9323-9325.
- [285] E. W. Garbisch, *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 2109-2120.
- [286] S. Hirner, P. Somfai, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7798-7803.
- [287] N. Uematsu, A. Fujii, S. Hashiguchi, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4916-4917.
- [288] T. V. Hughes, S. D. Hammond, M. P. Cava, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 401-402.
- [289] H. Bürger, *Monatsh. Chem.* **1963**, *94*, 574-583.
- [290] A. Krasovskiy, P. Knochel, *Synthesis* **2006**, 890-891.
- [291] Y.-D. Shao, X.-S. Wu, S.-K. Tian, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 1590-1596.
- [292] Z. Yan, Y. Xu, W. Tian, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 7186-7189.
- [293] R. M. Martin, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 2501-2507.
- [294] T. R. Hoye, B. M. Eklov, M. Voloshin, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2567-2570.
- [295] Y. Zhao, W.-L. Yim, C. K. Tan, Y.-Y. Yeung, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4308-4311.

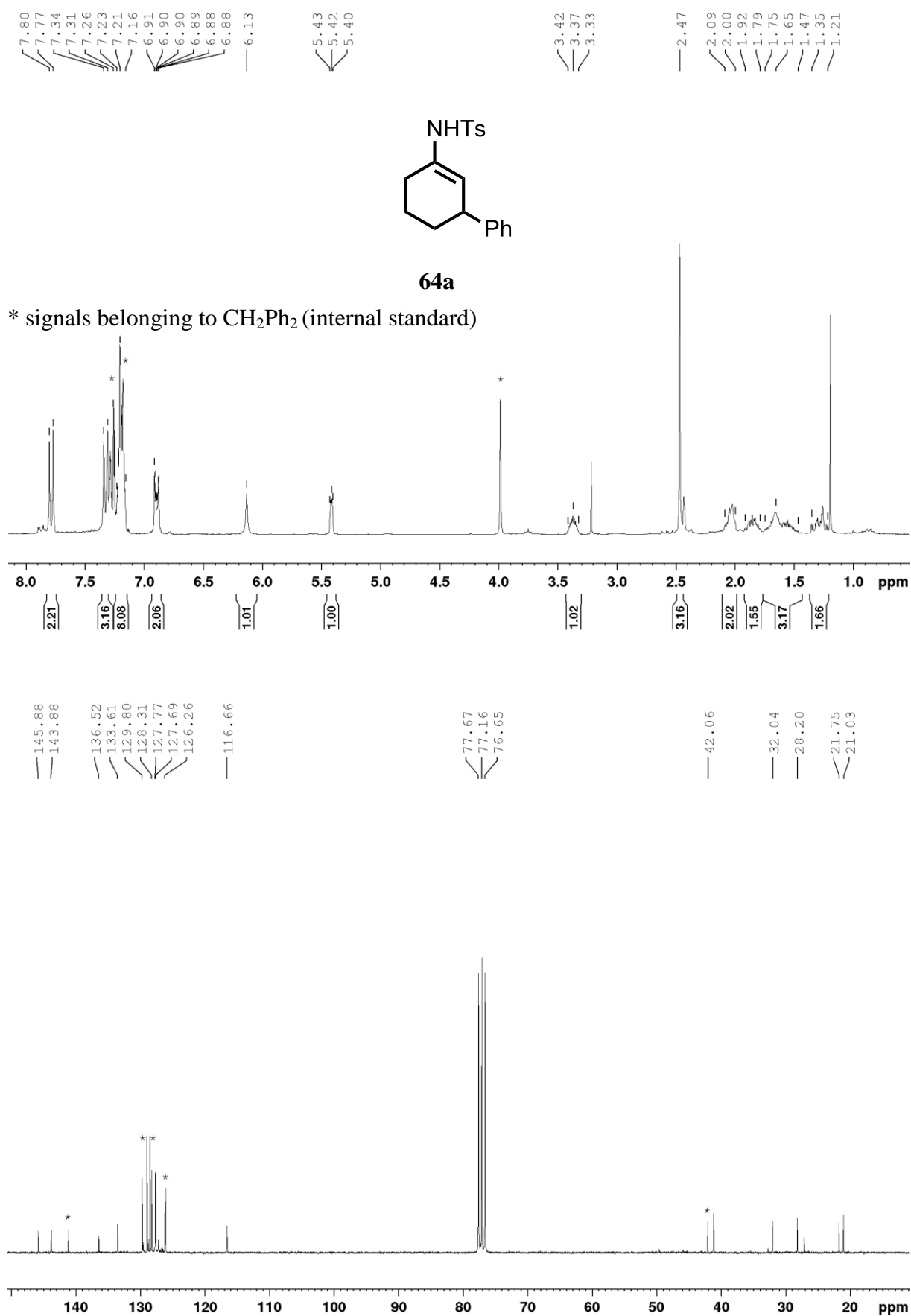


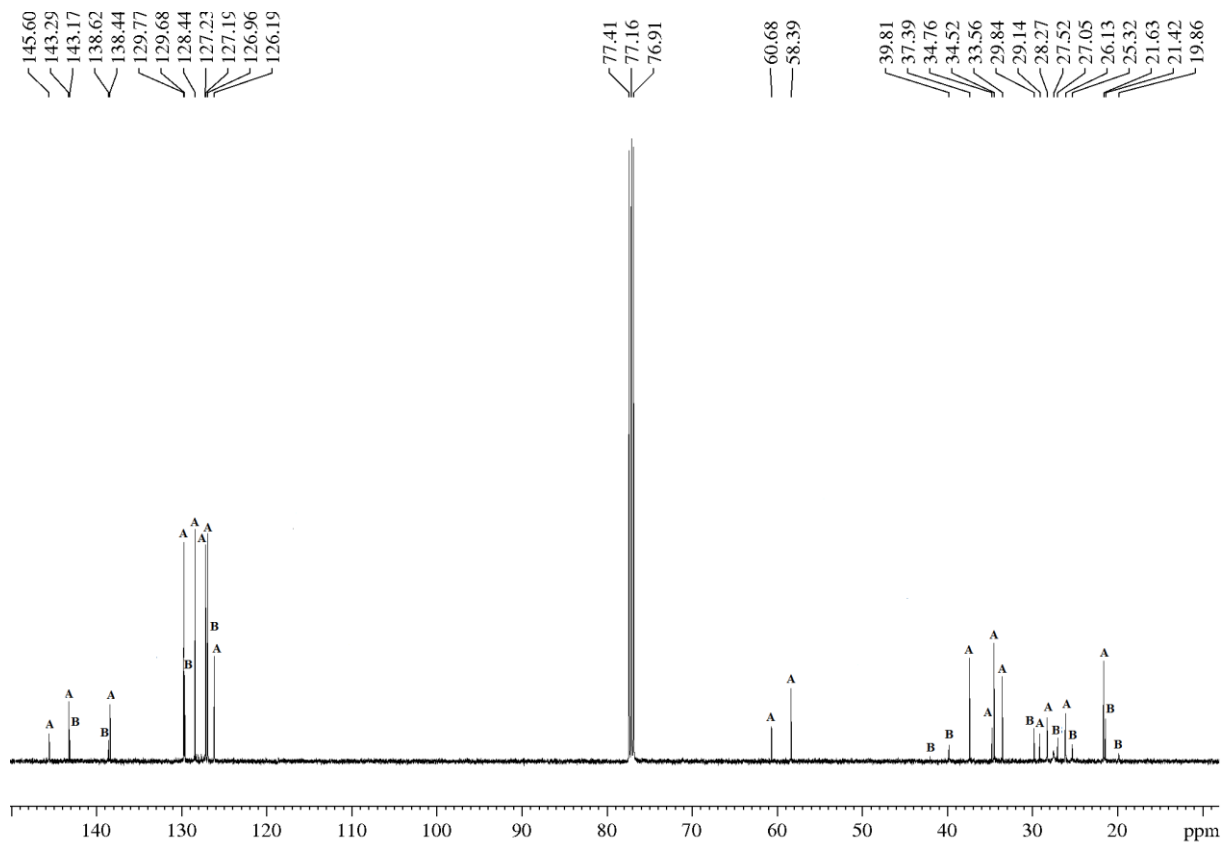
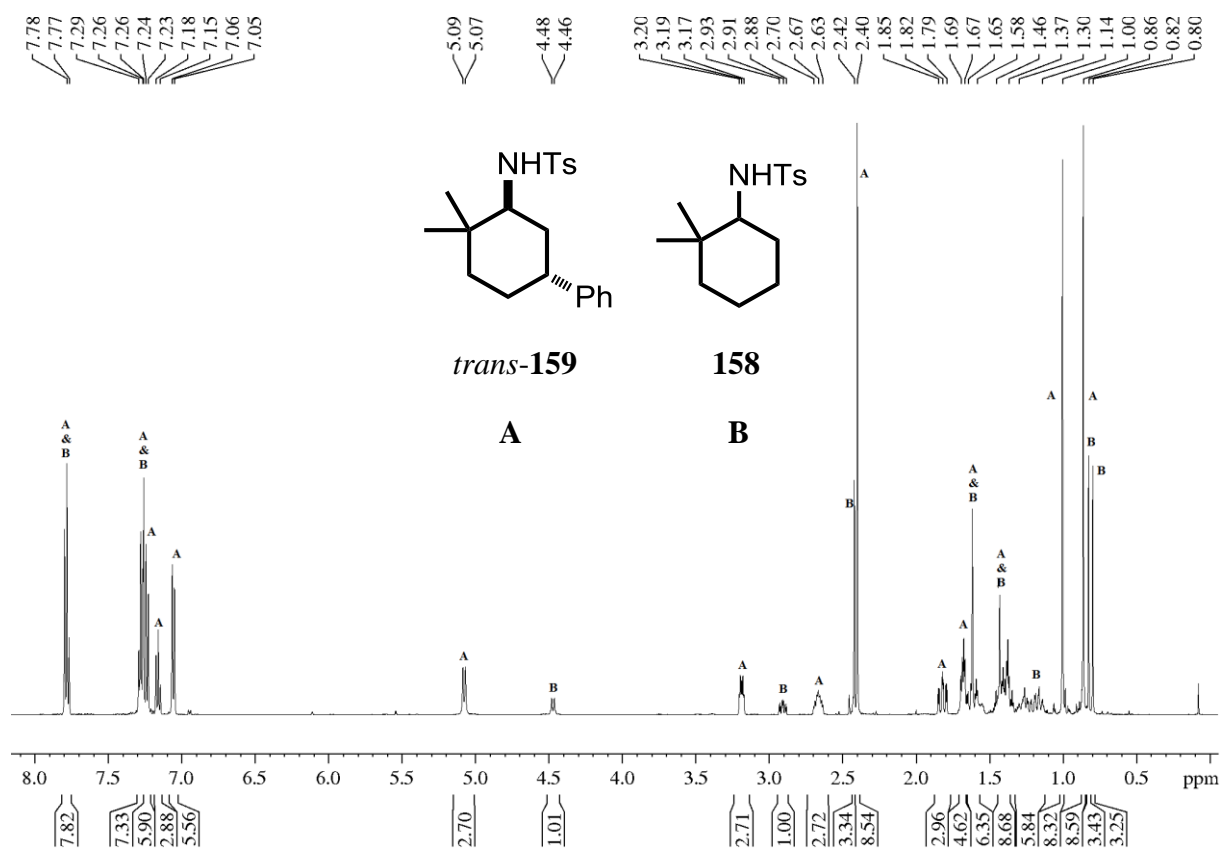
## G. Spektrenanhang

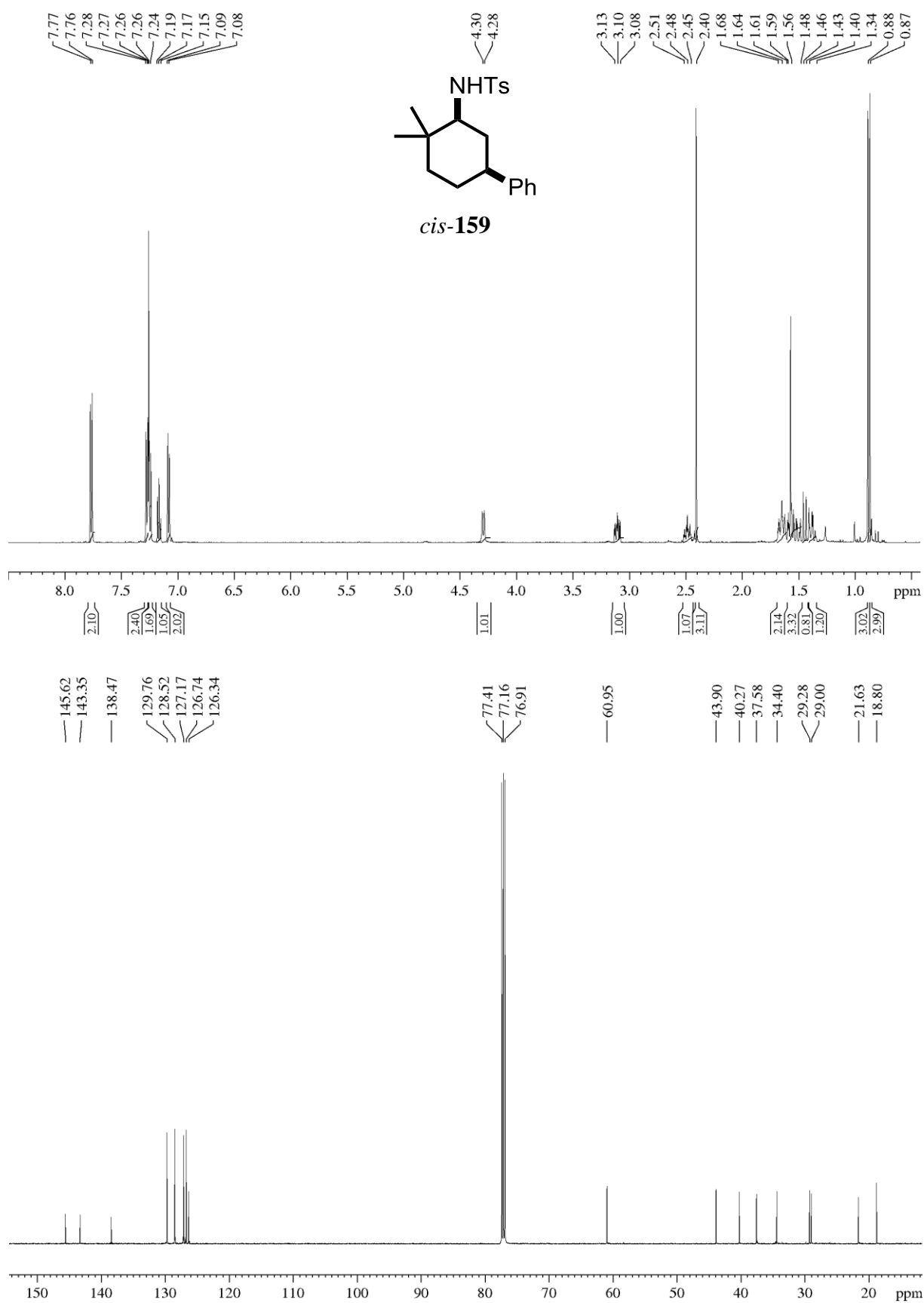
Für die Abbildungen der NMR-Spektren der folgenden Verbindungen wird auf die Supporting Information der entsprechenden vorab publizierten Arbeiten verwiesen.

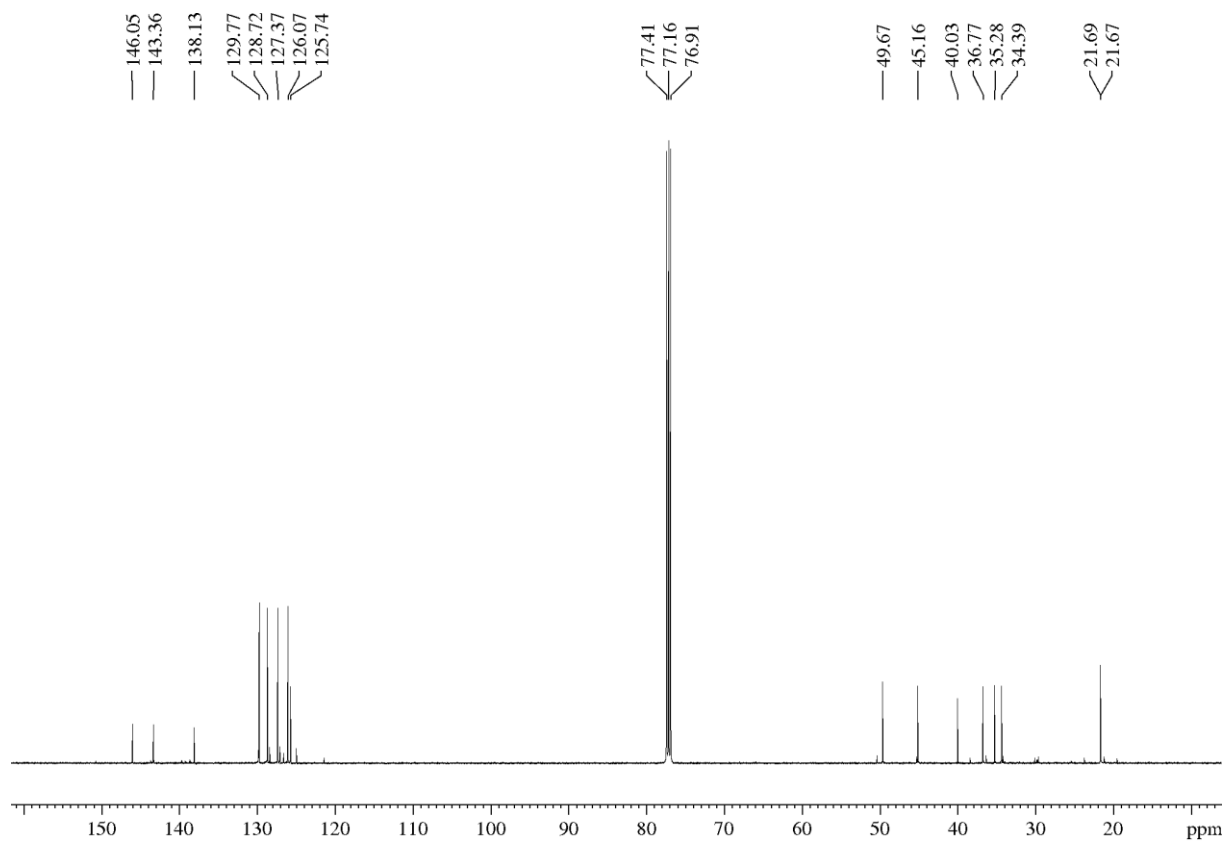
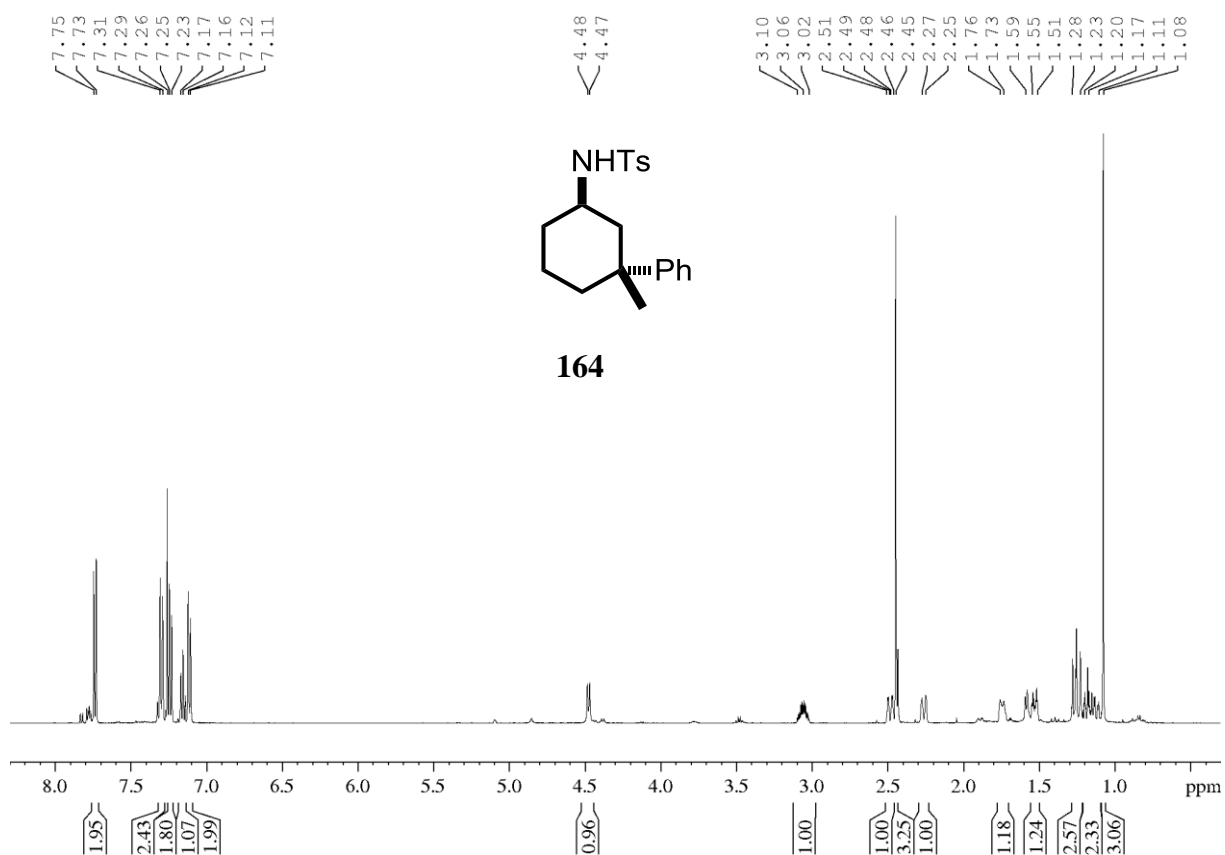
S. Hirner, J. Westmeier, S. Gebhardt, C. H. Müller, P. von Zezschwitz, *Synlett* **2014**, 25, 1697-1700: **104, 105, 106, 107** und **108**.

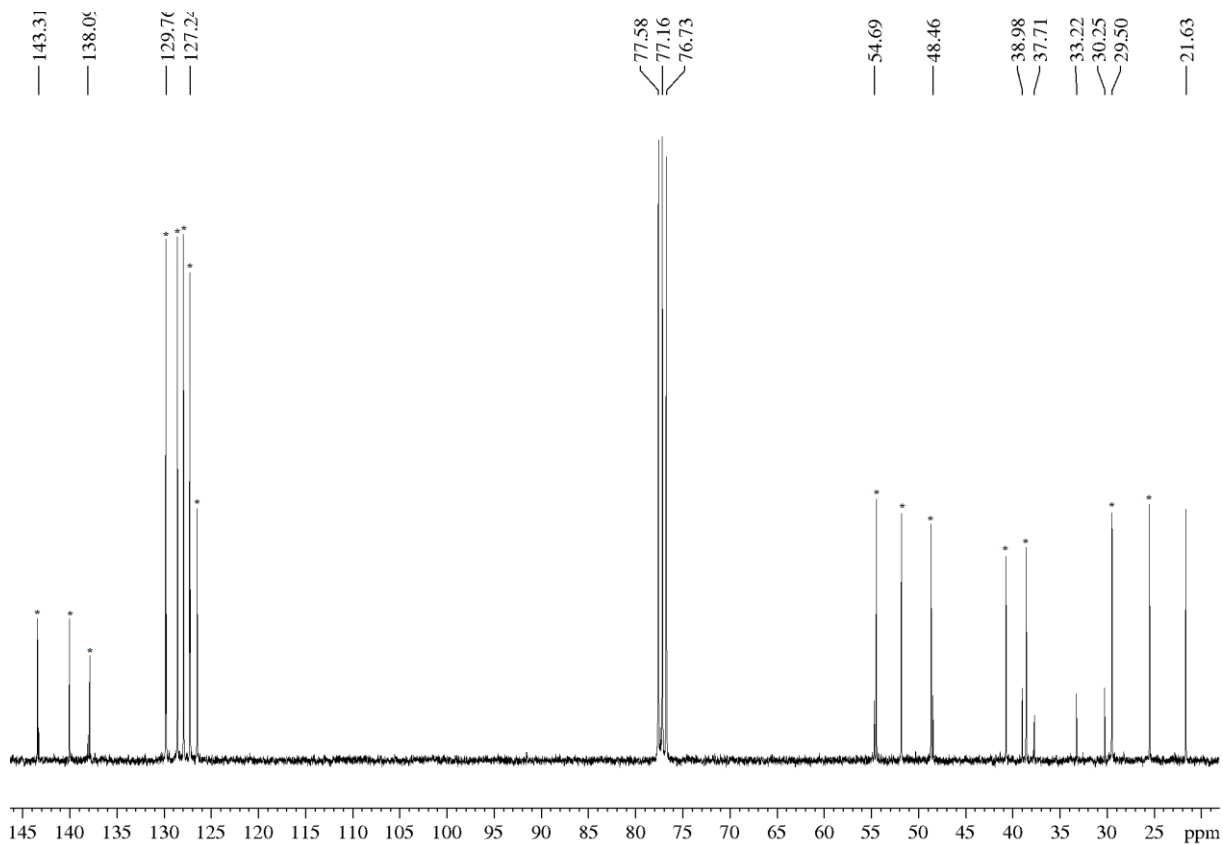
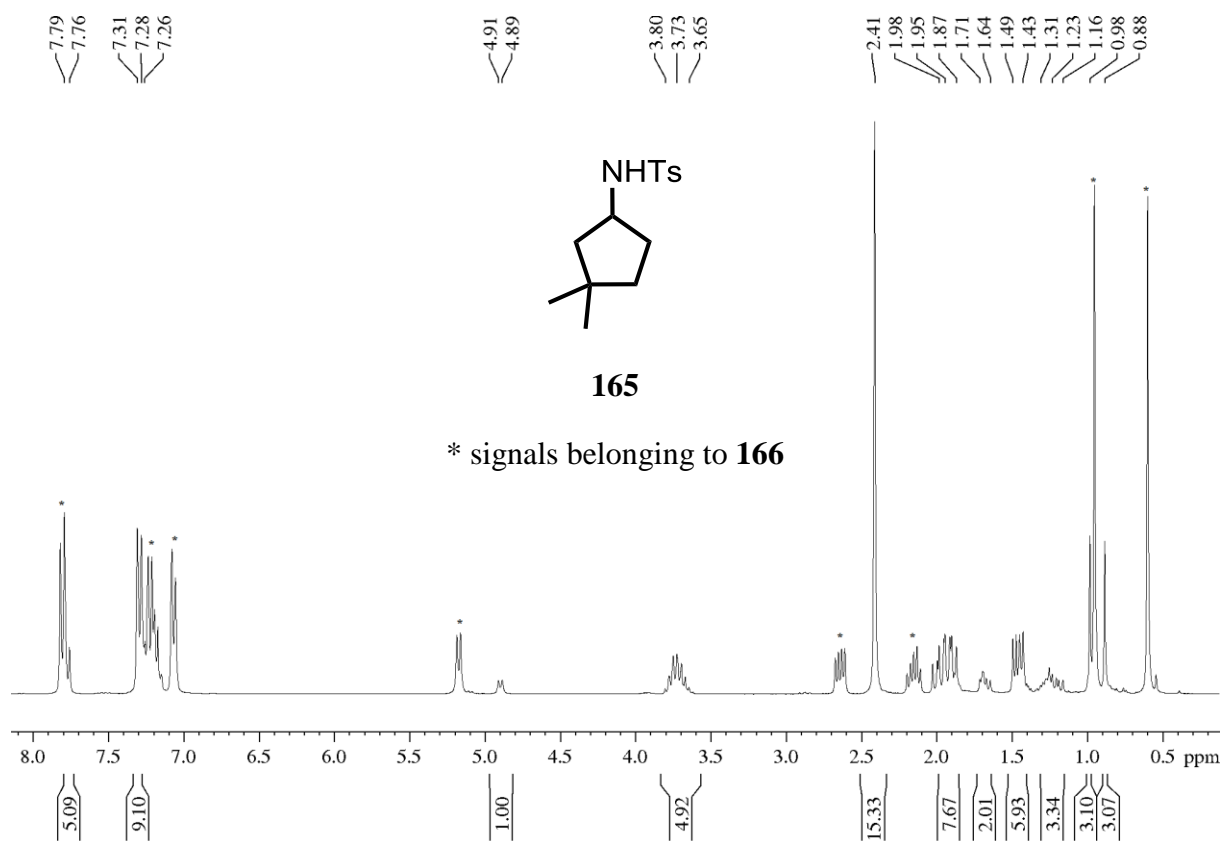
S. Gebhardt, C. H. Müller, J. Westmeier, K. Harms, P. von Zezschwitz, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 507-514: *trans*-**65**, *cis*-**65**, **156, 166, 180, 188, 189, 190, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 270, 271, 274, 276, 277, 291, 292, 293, 294** und **323**.

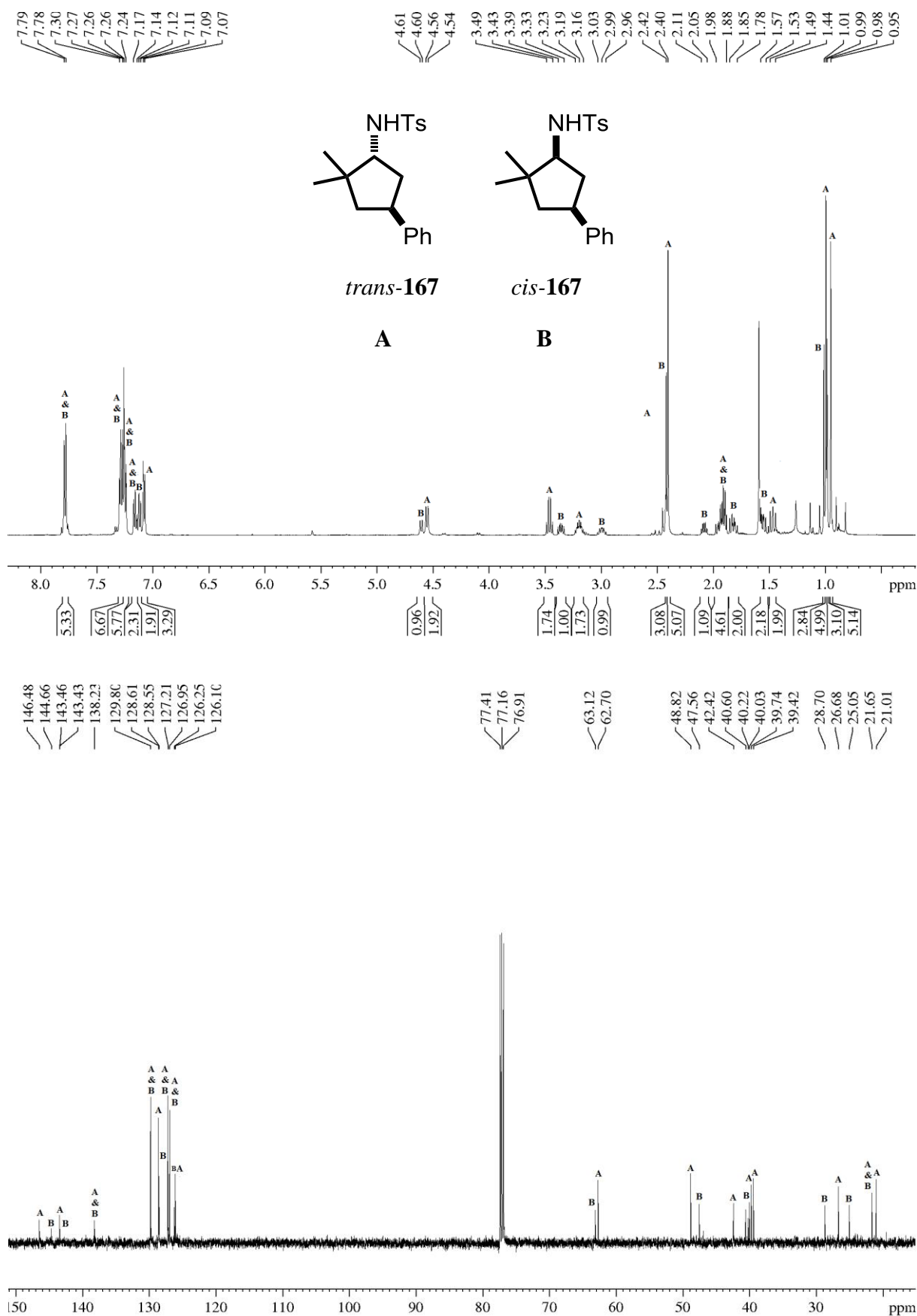


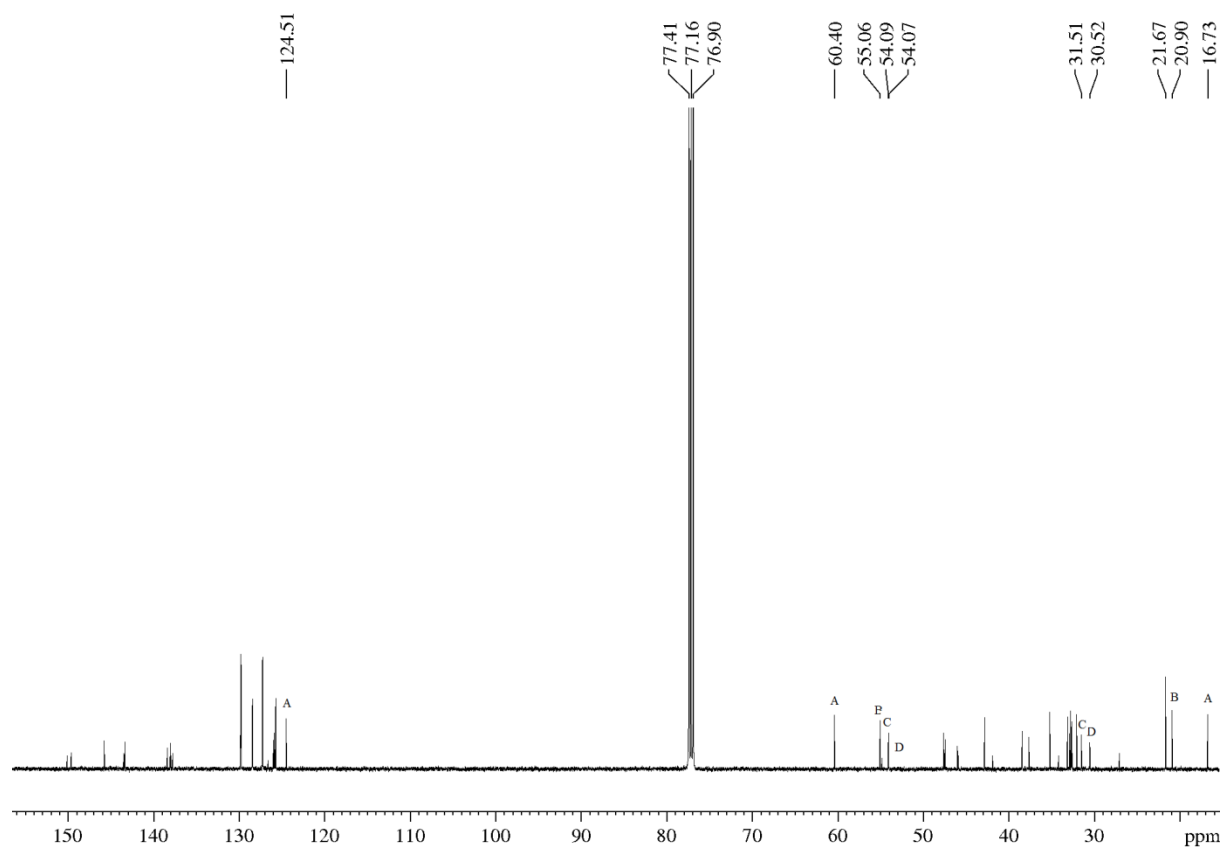
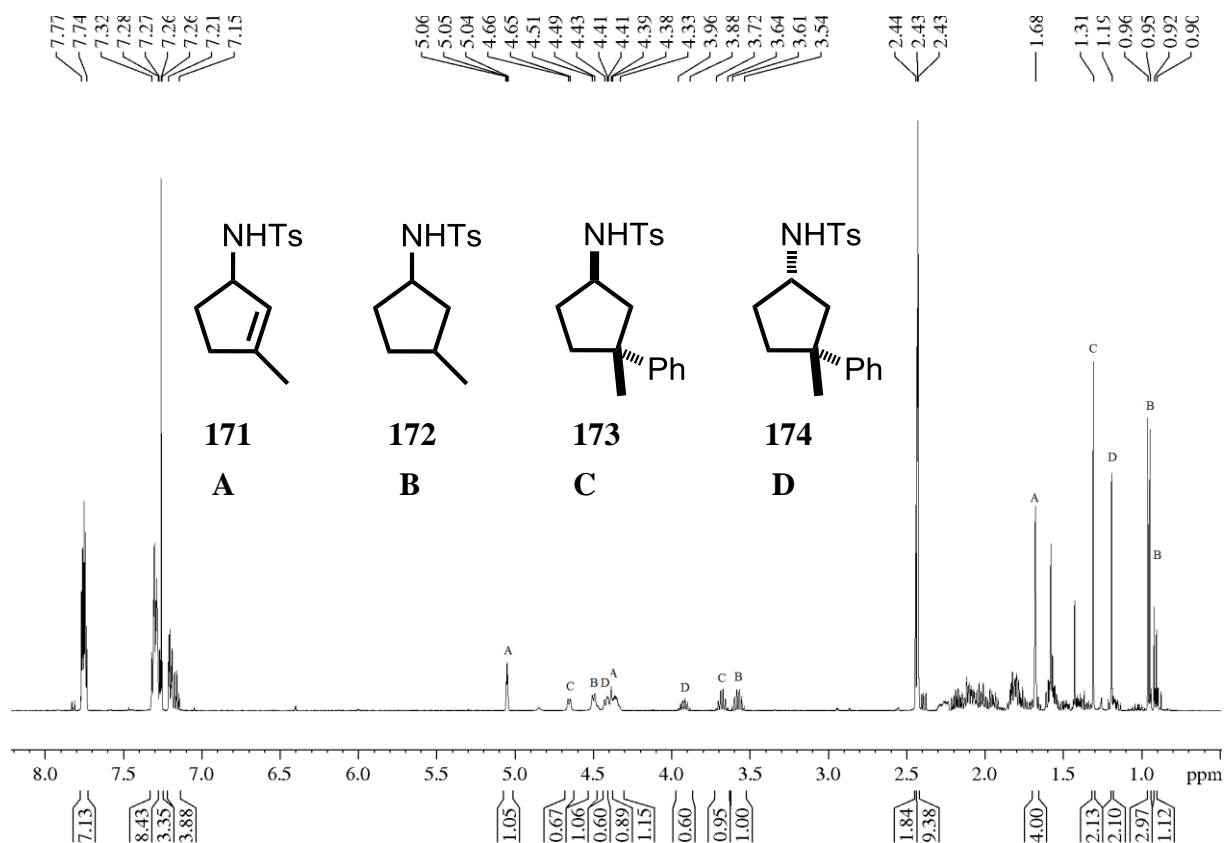




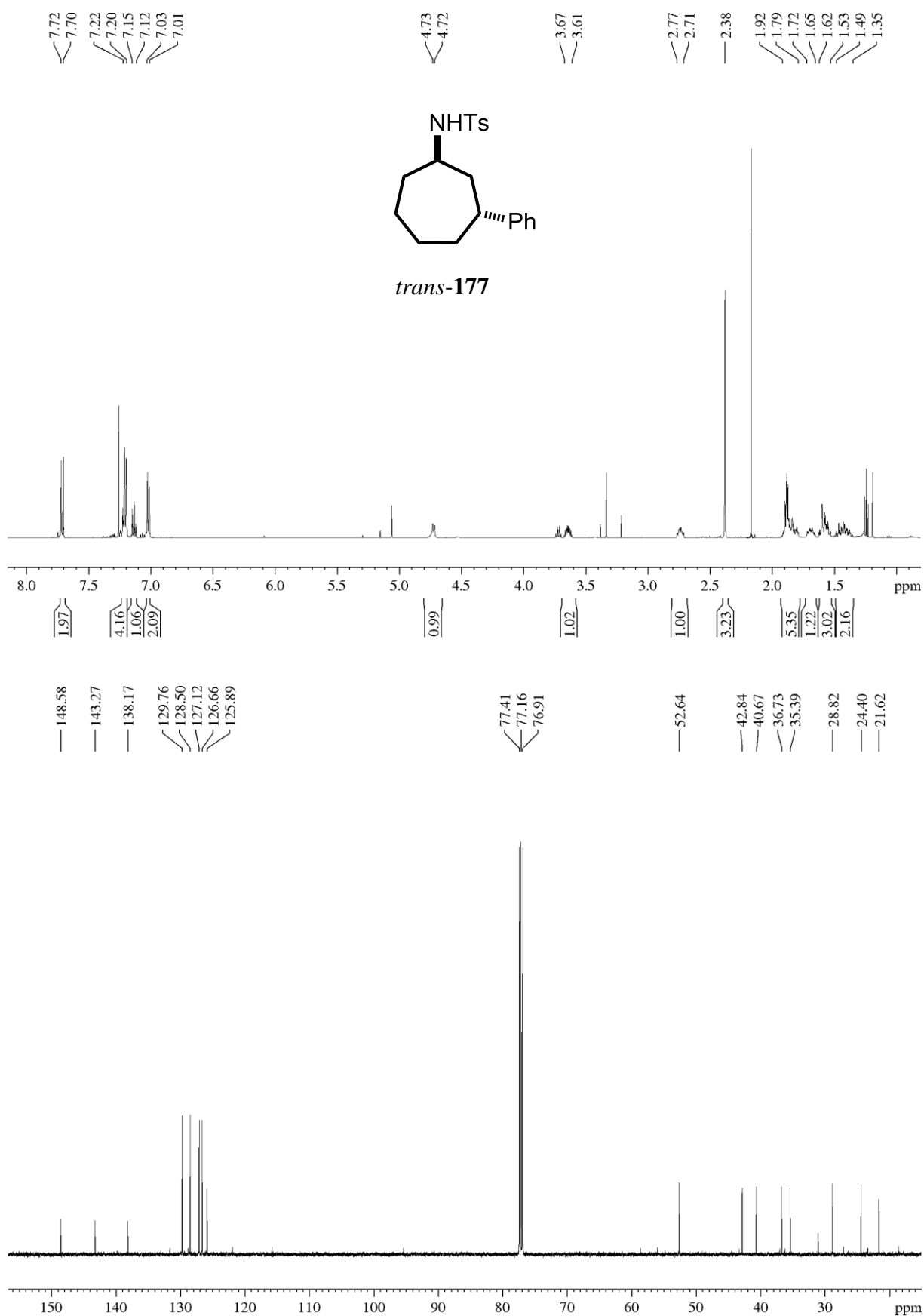


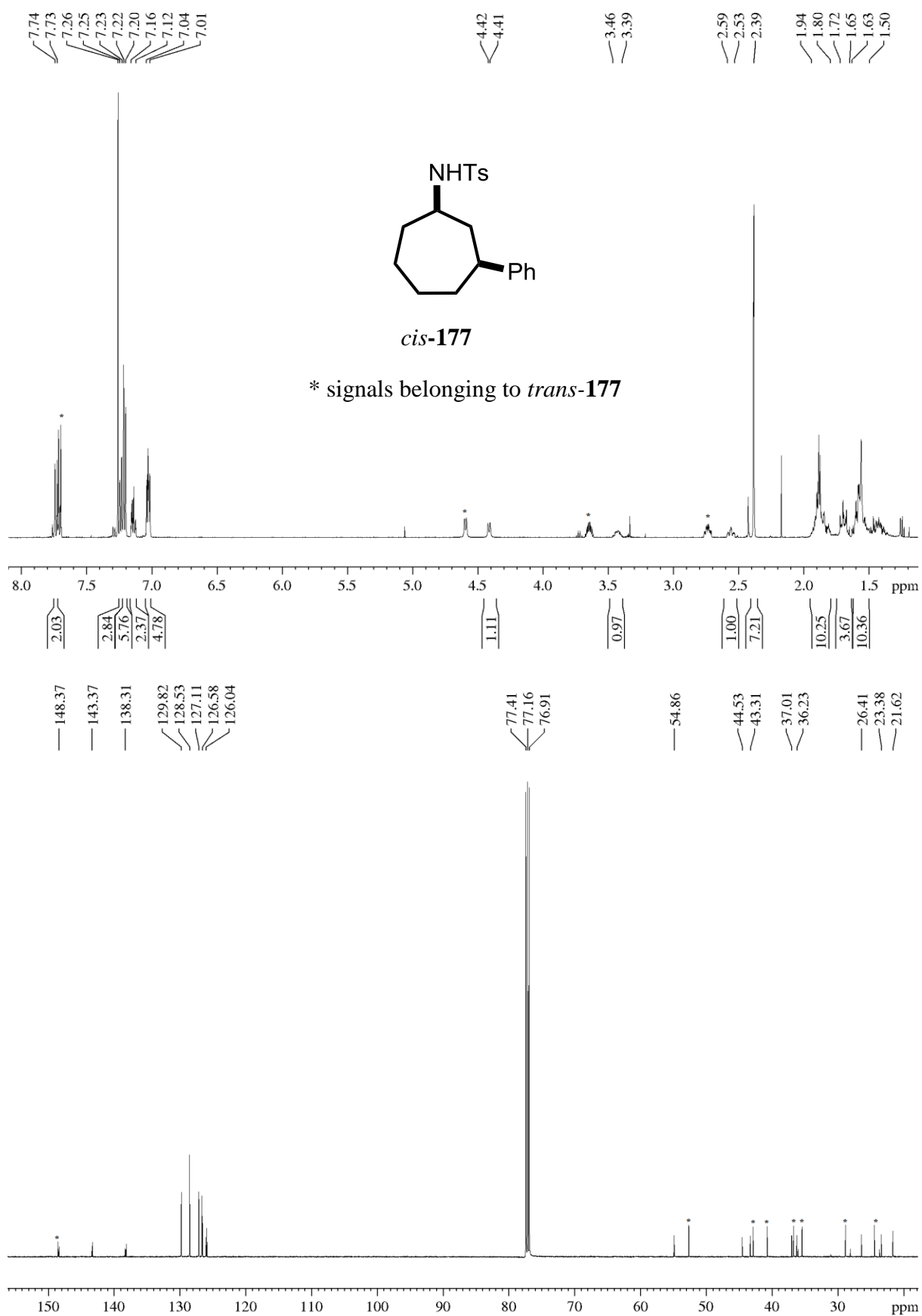


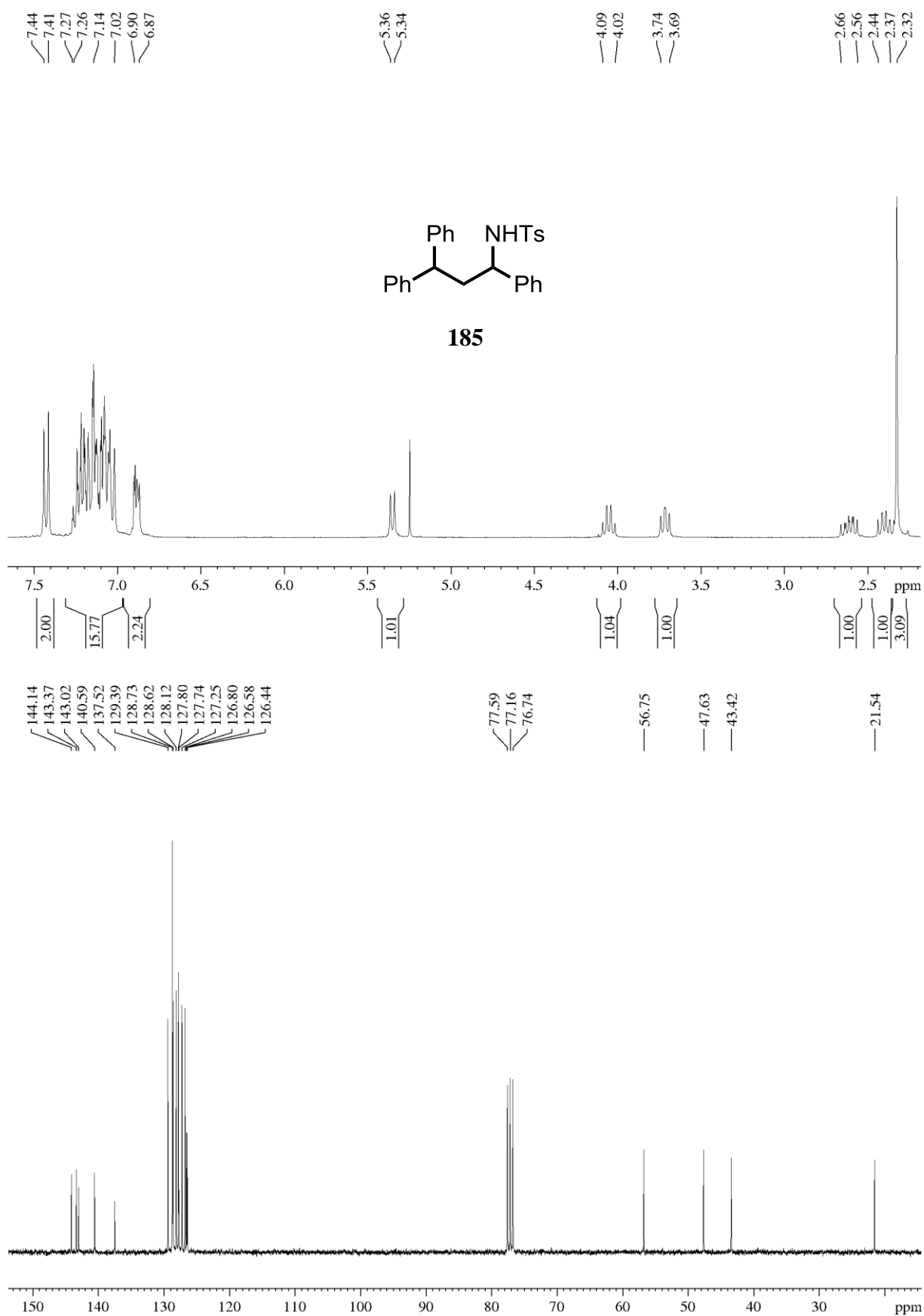


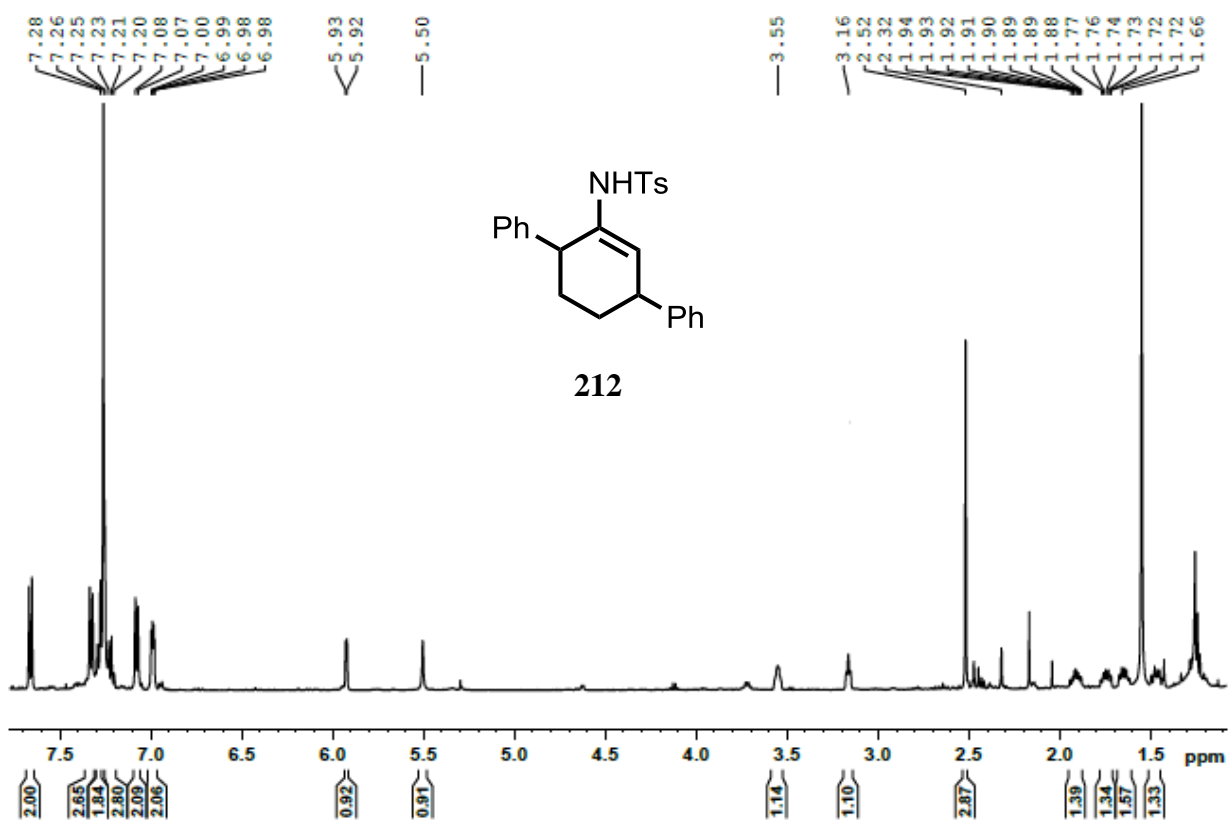
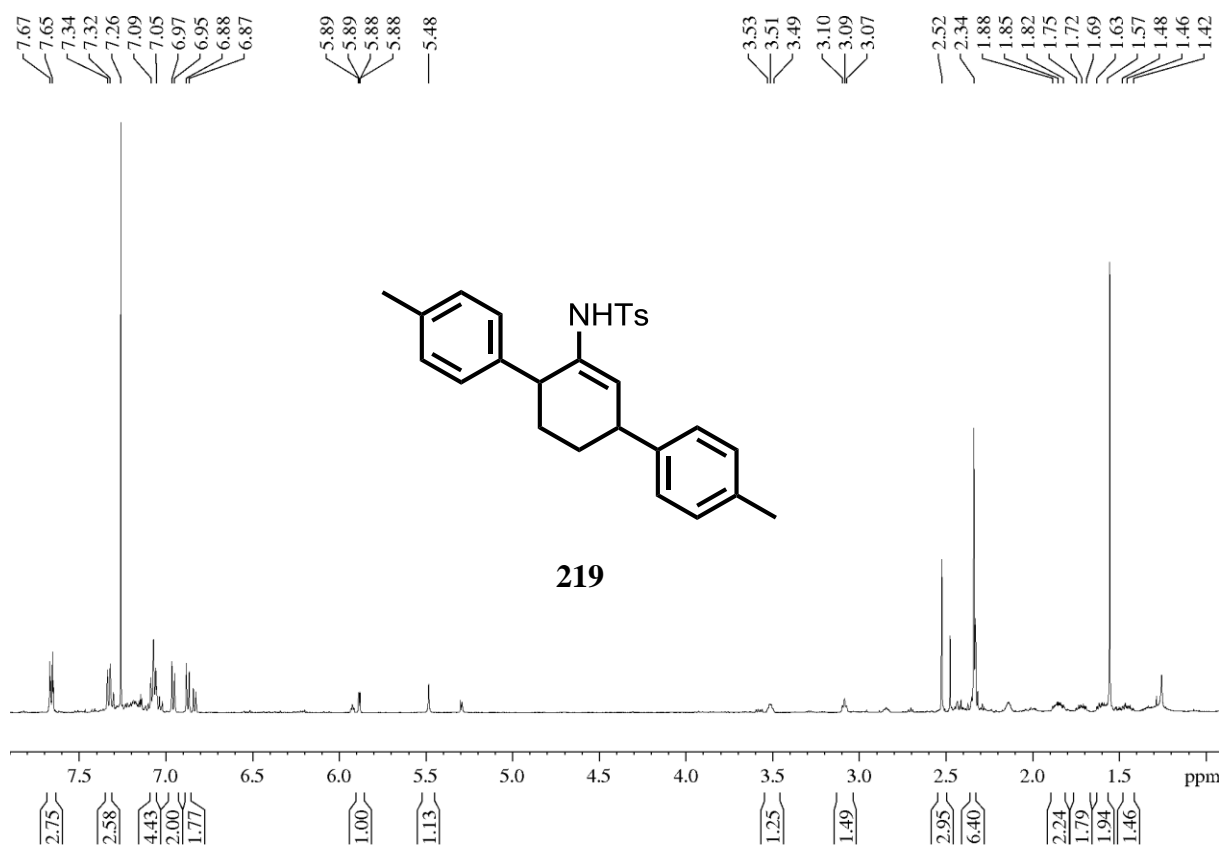


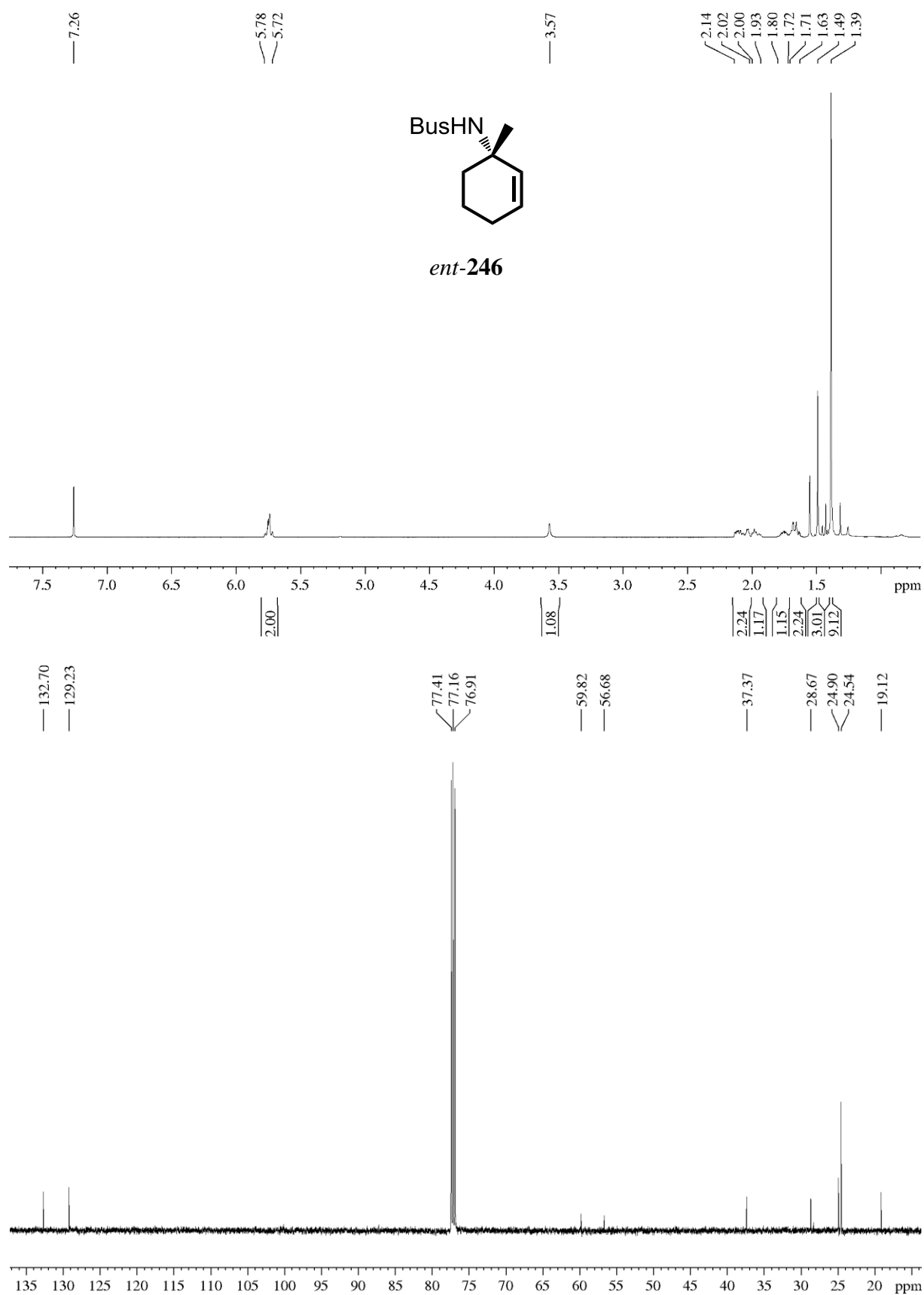


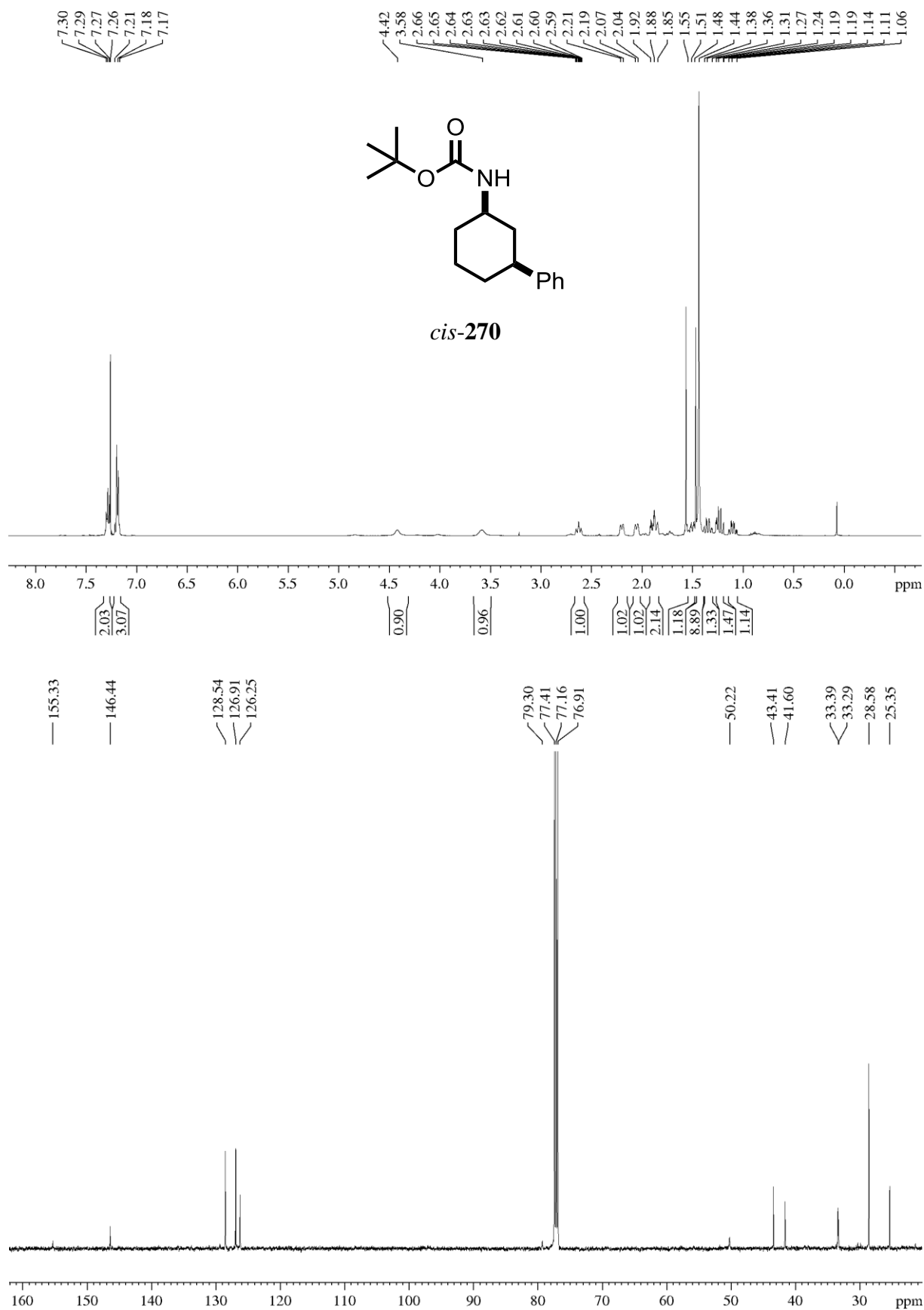


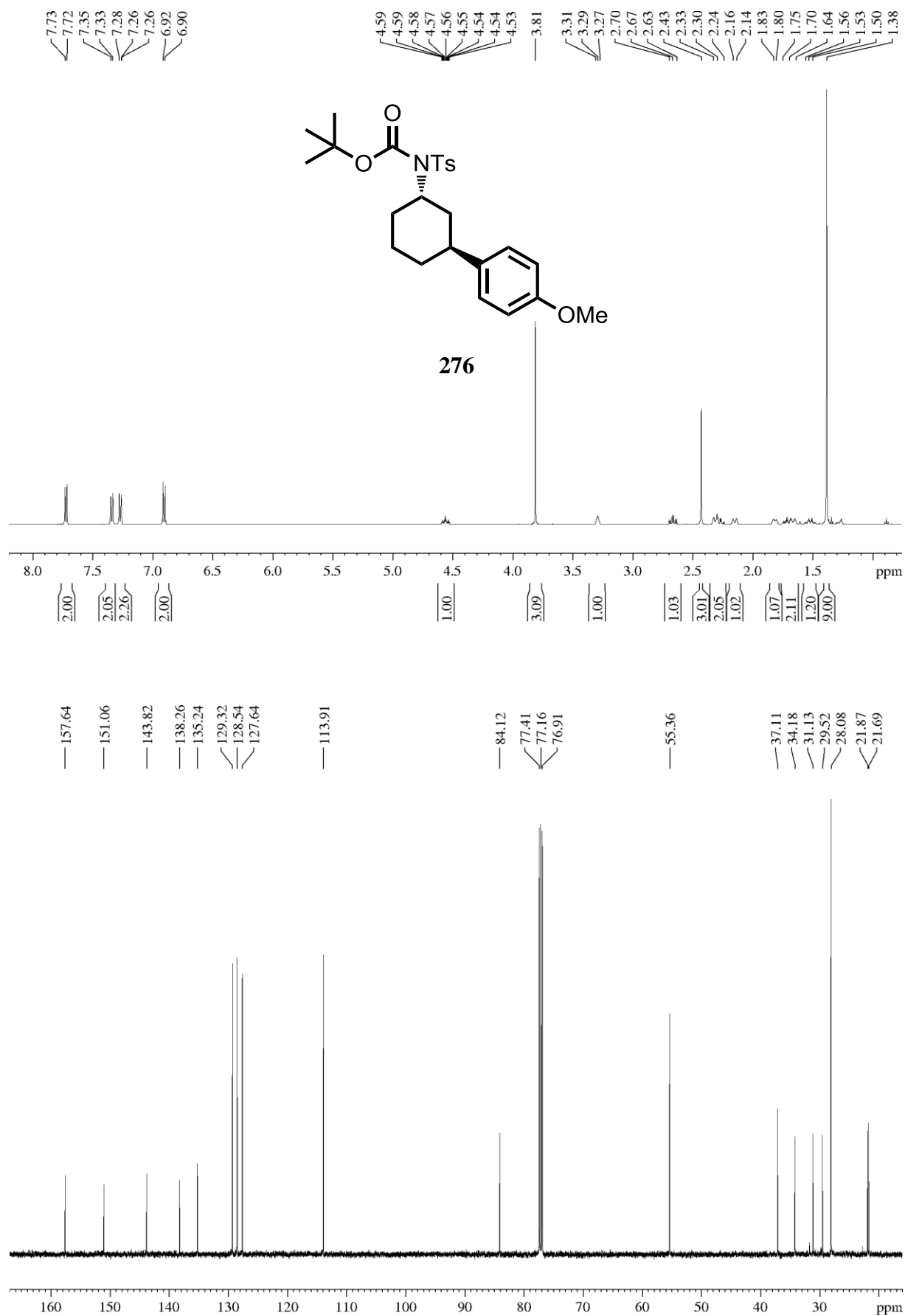


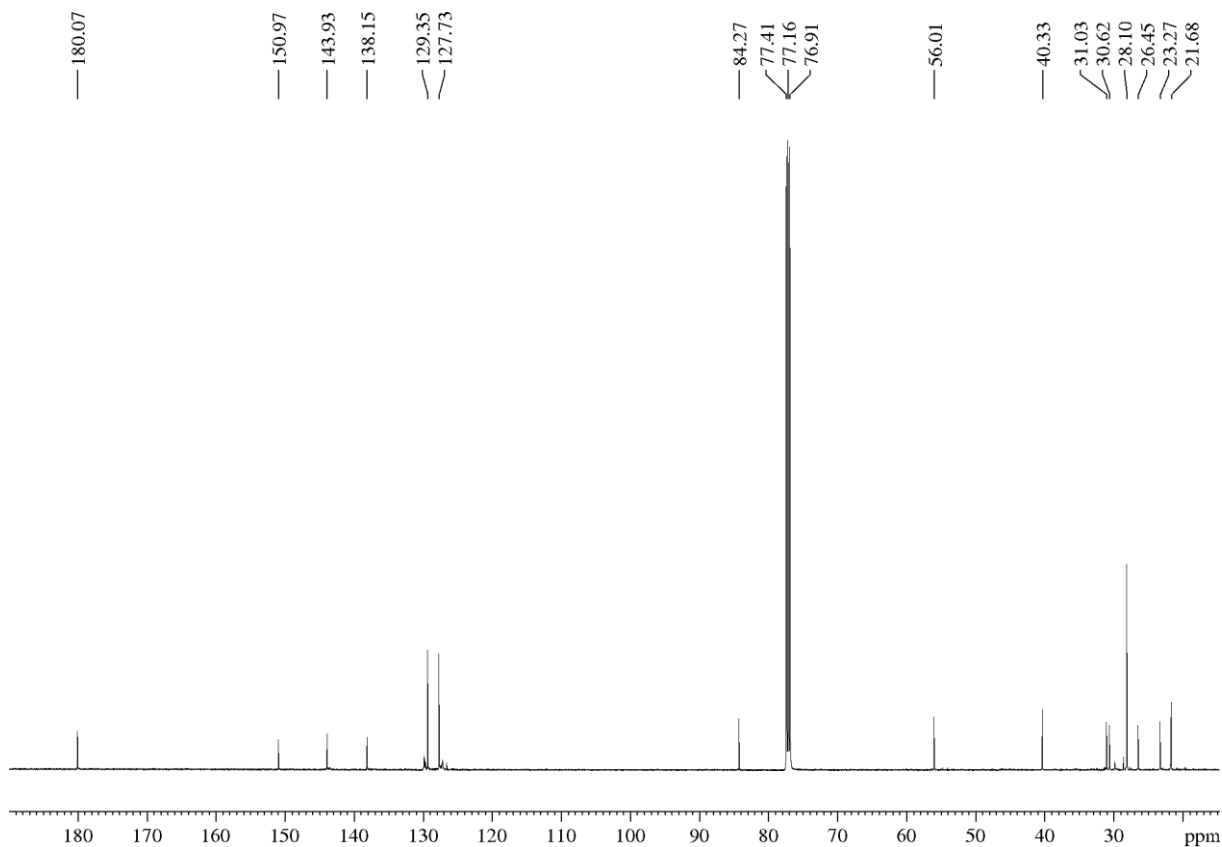
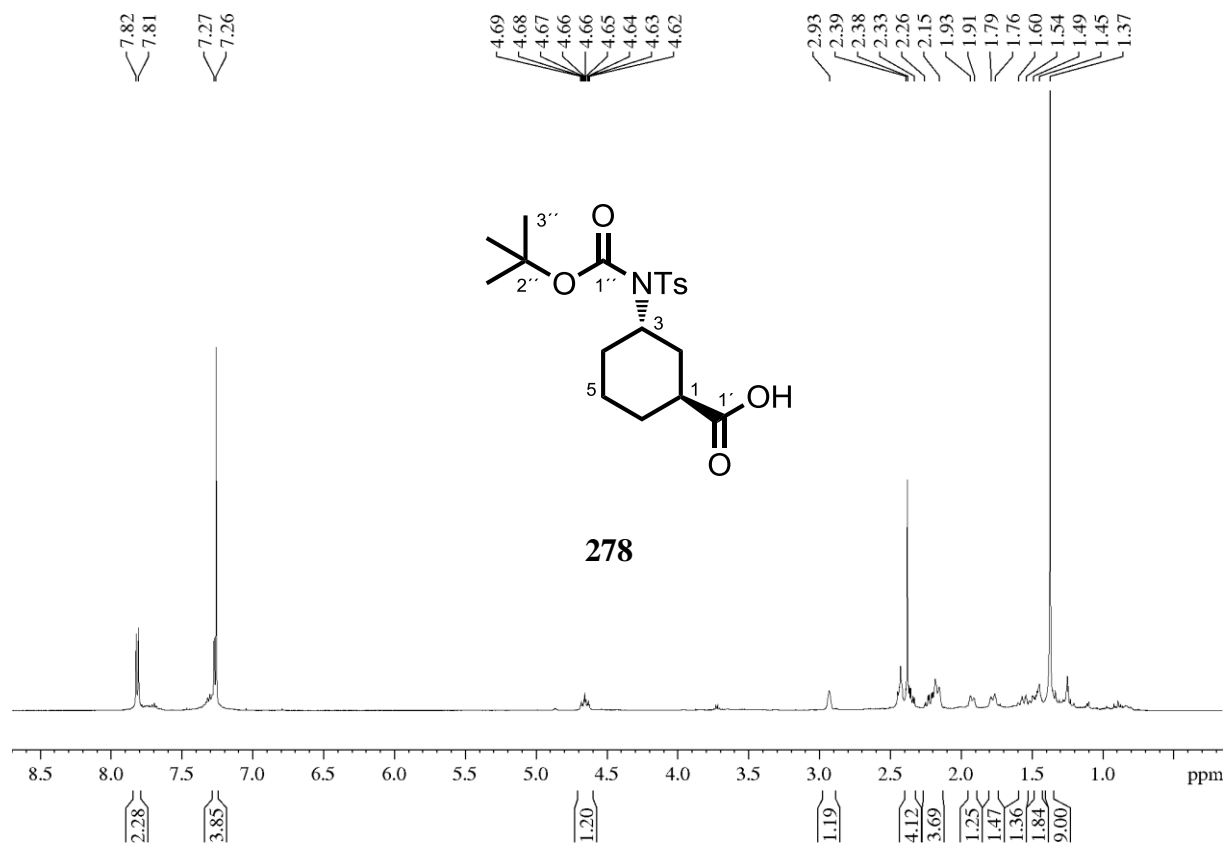






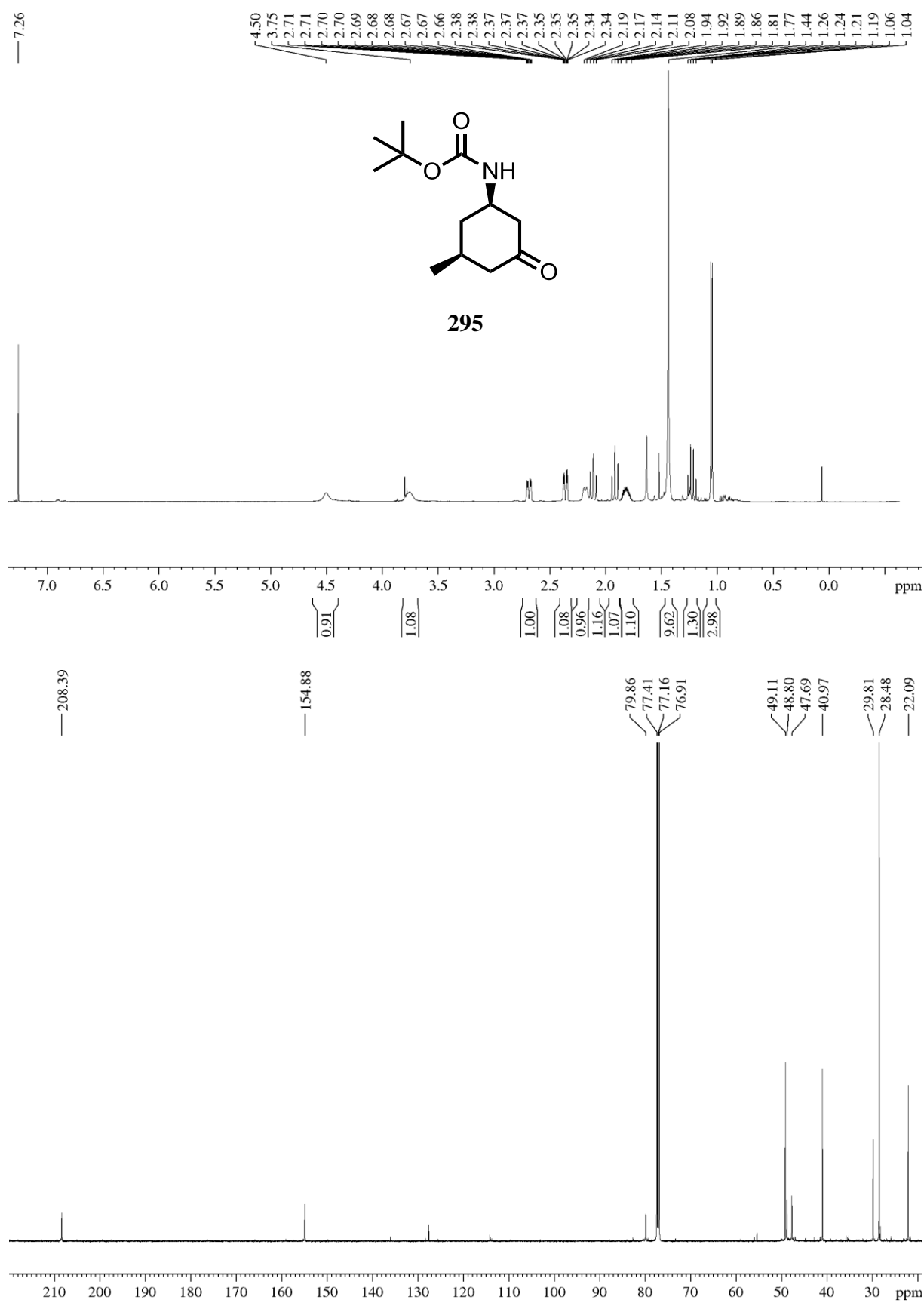




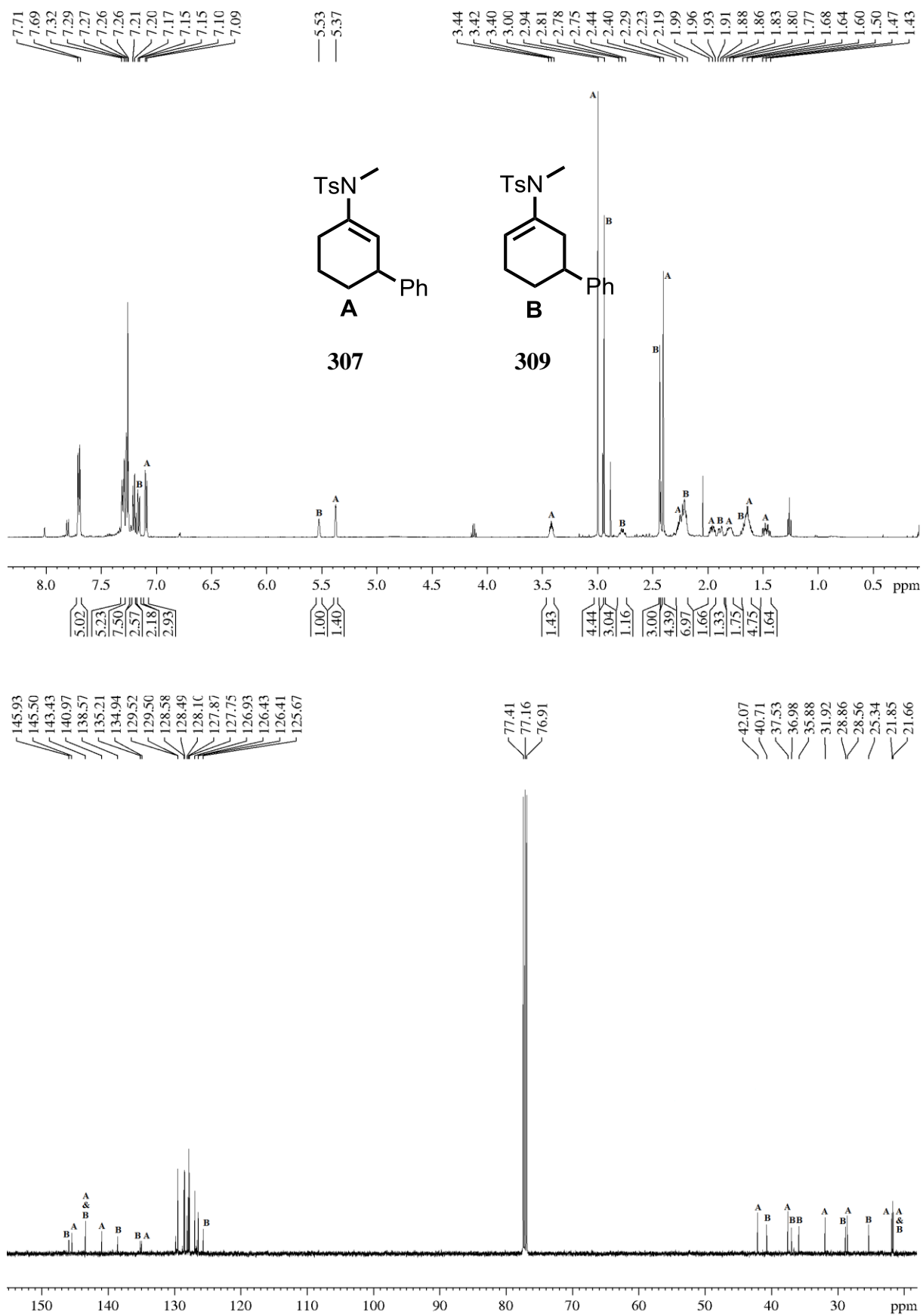


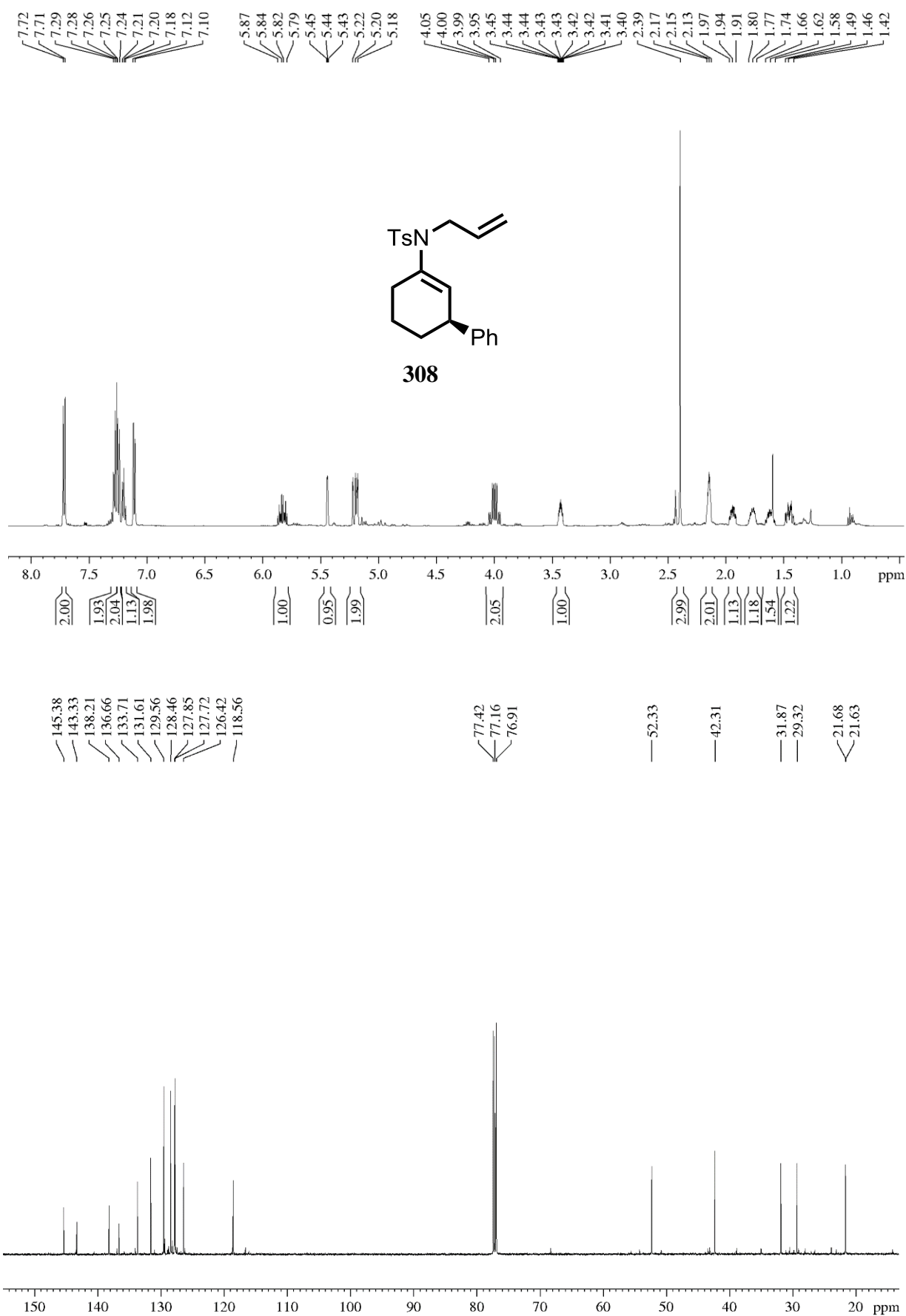


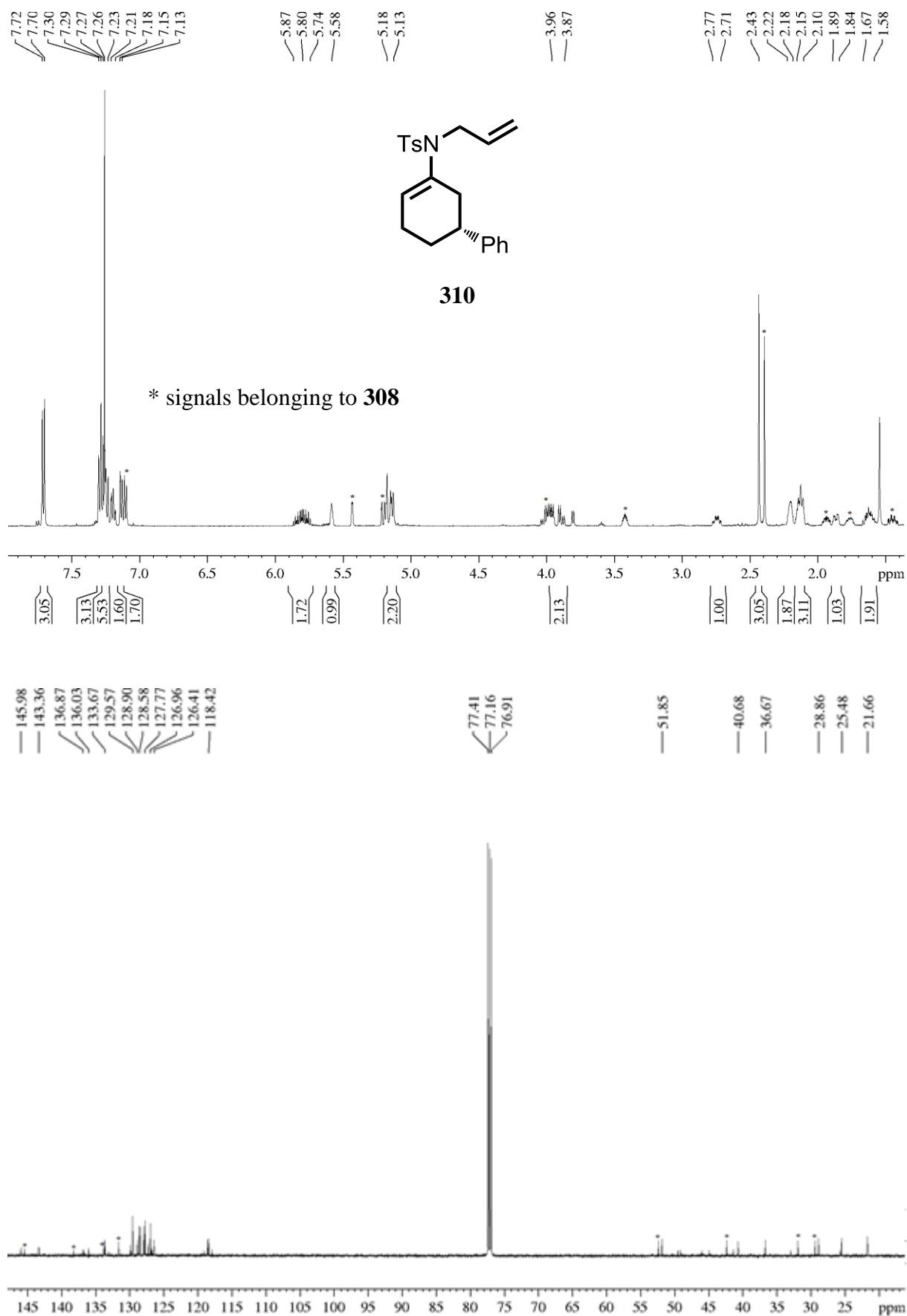


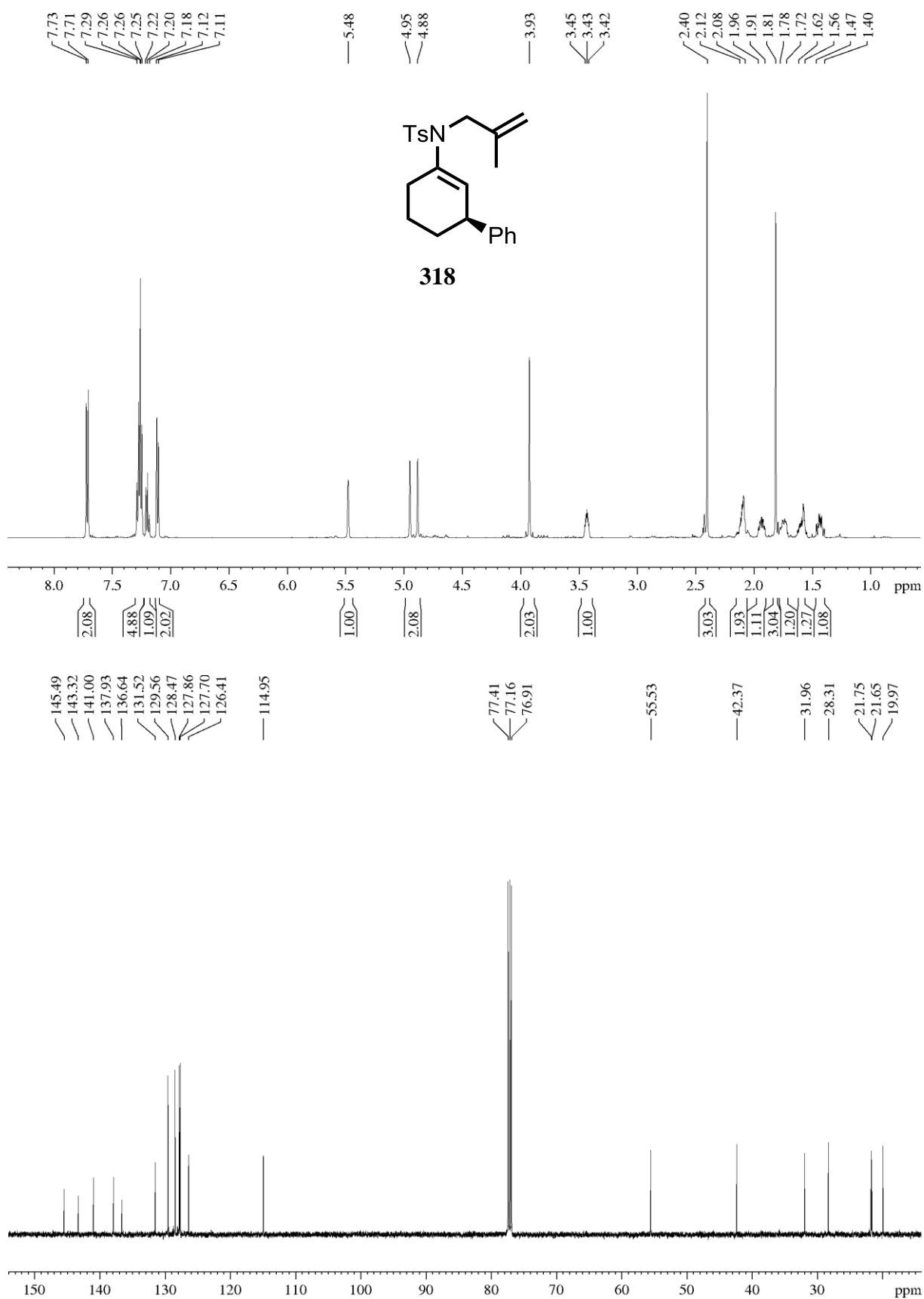


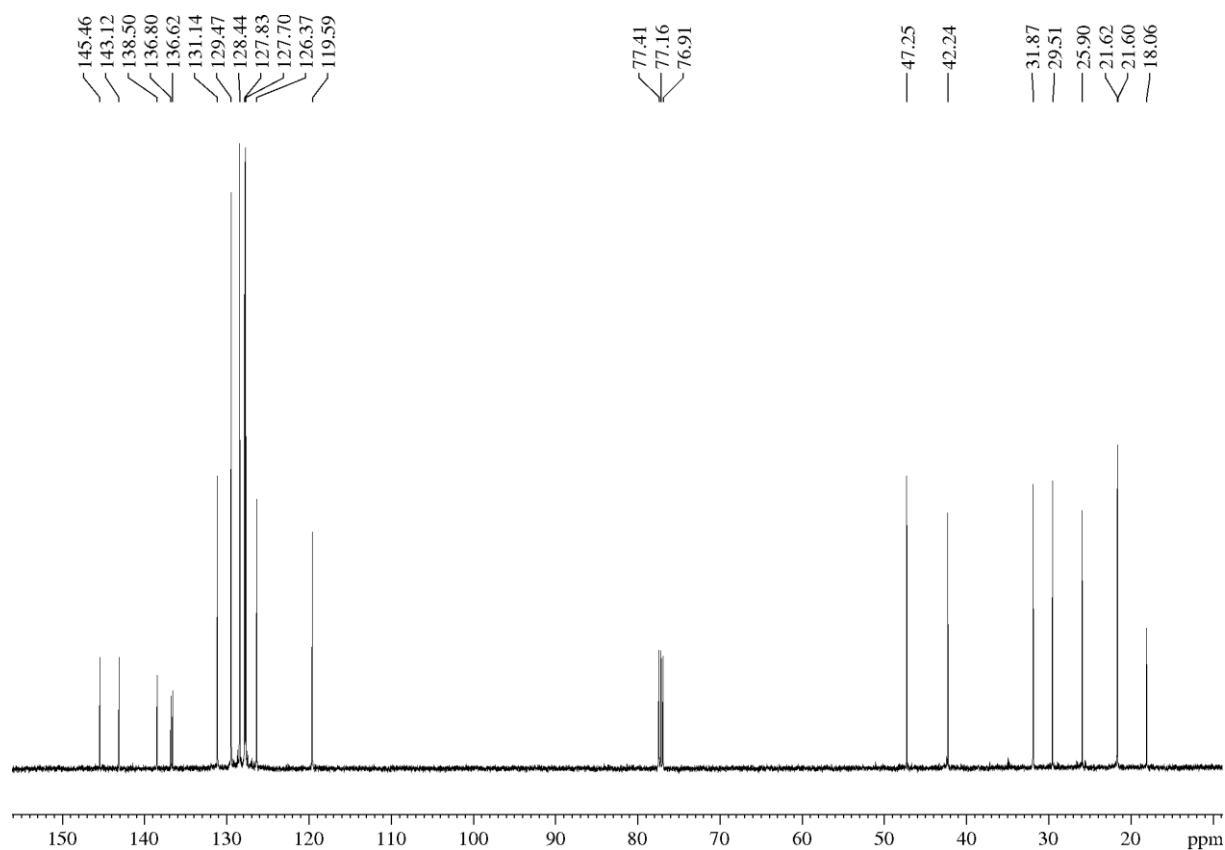
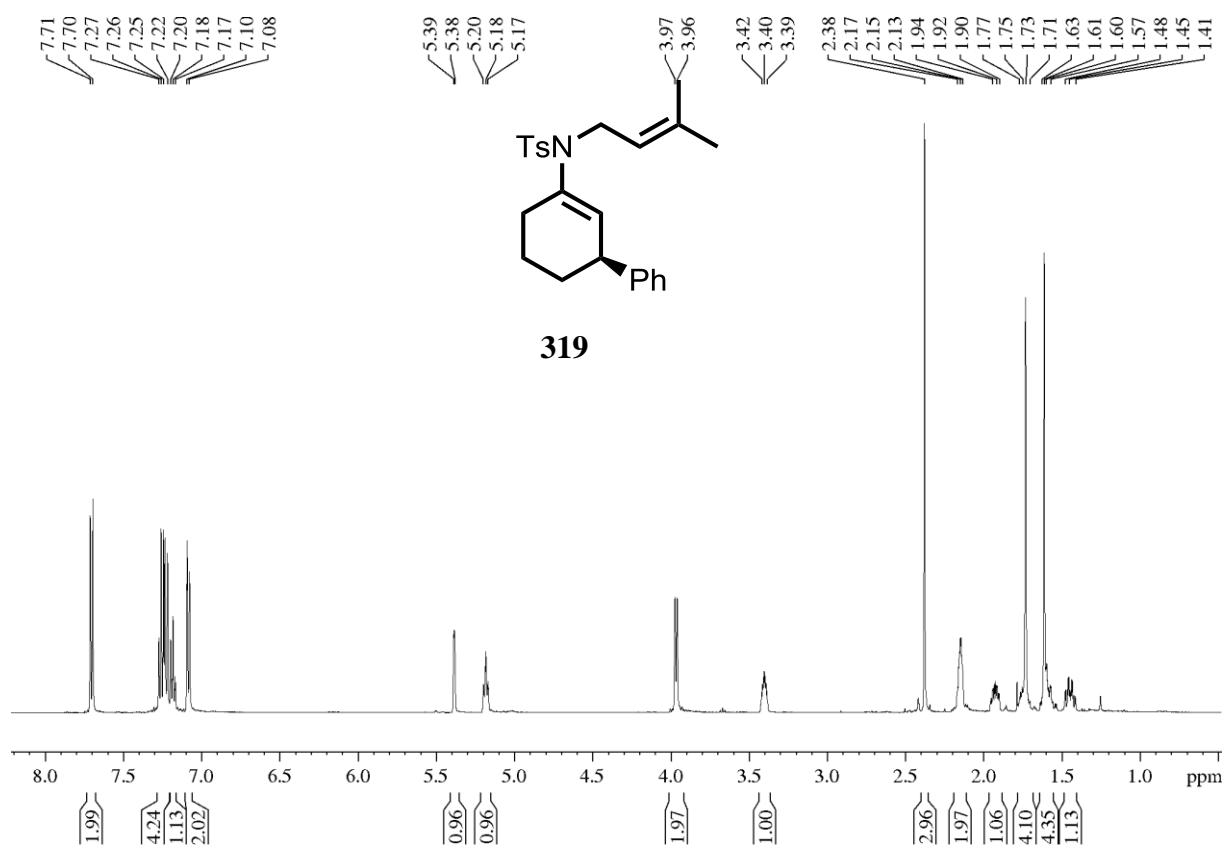




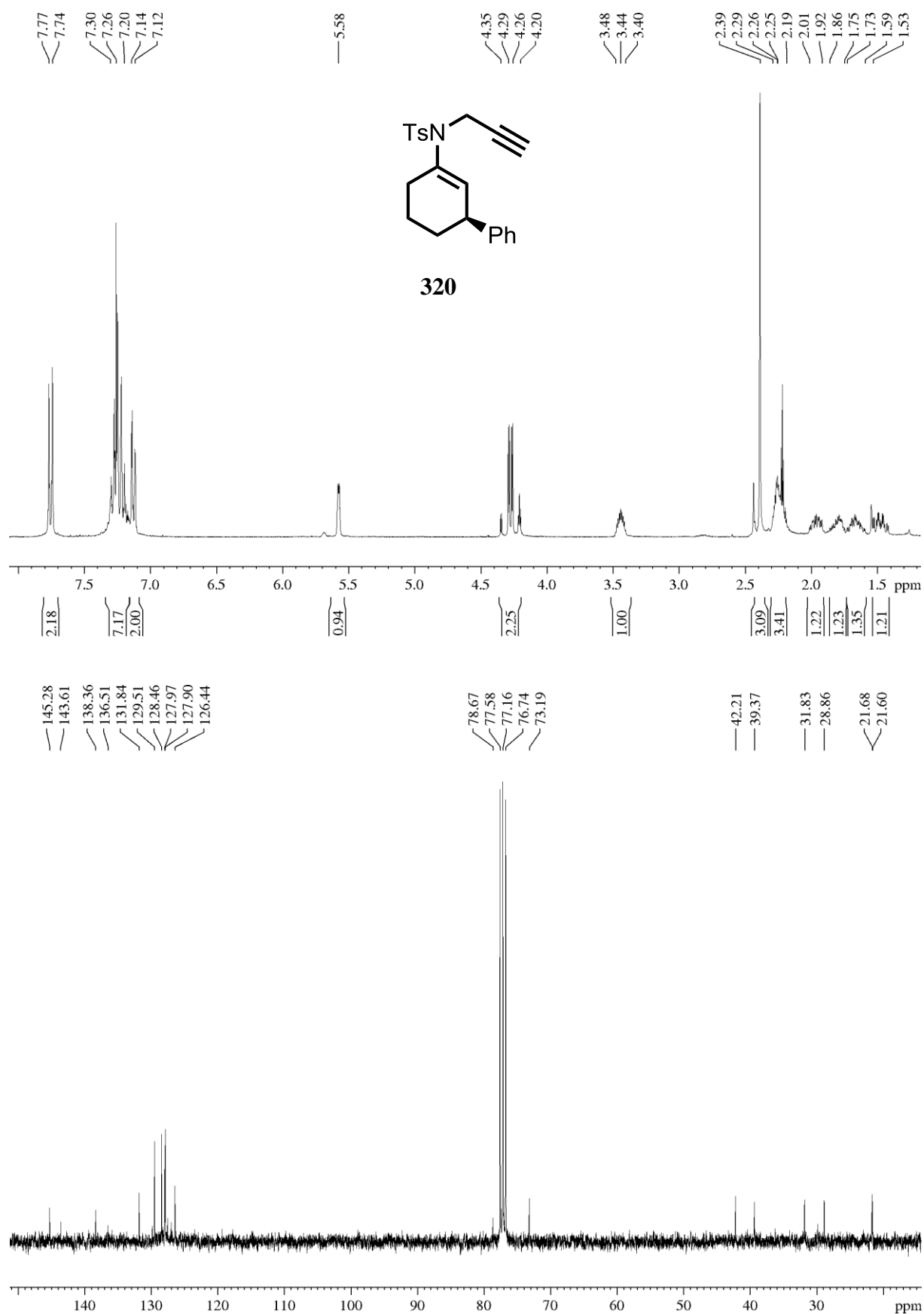


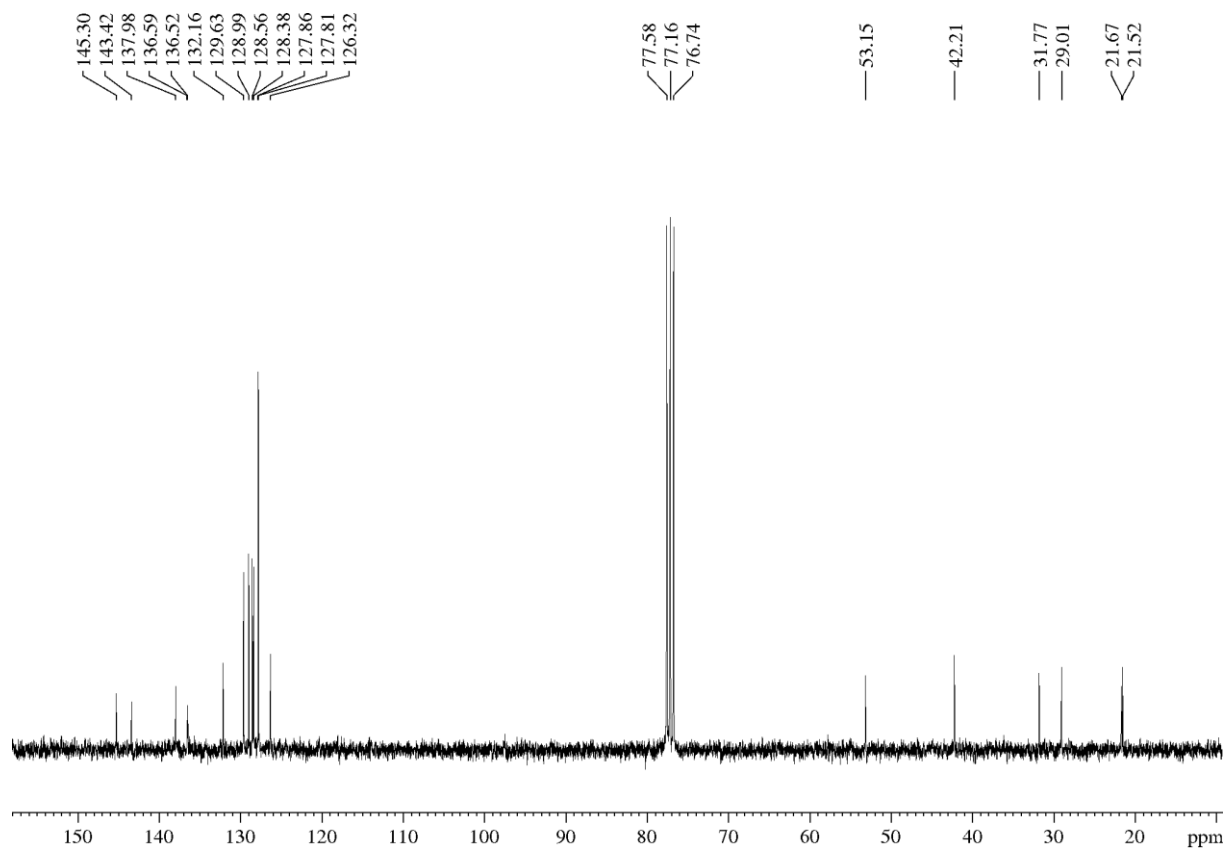
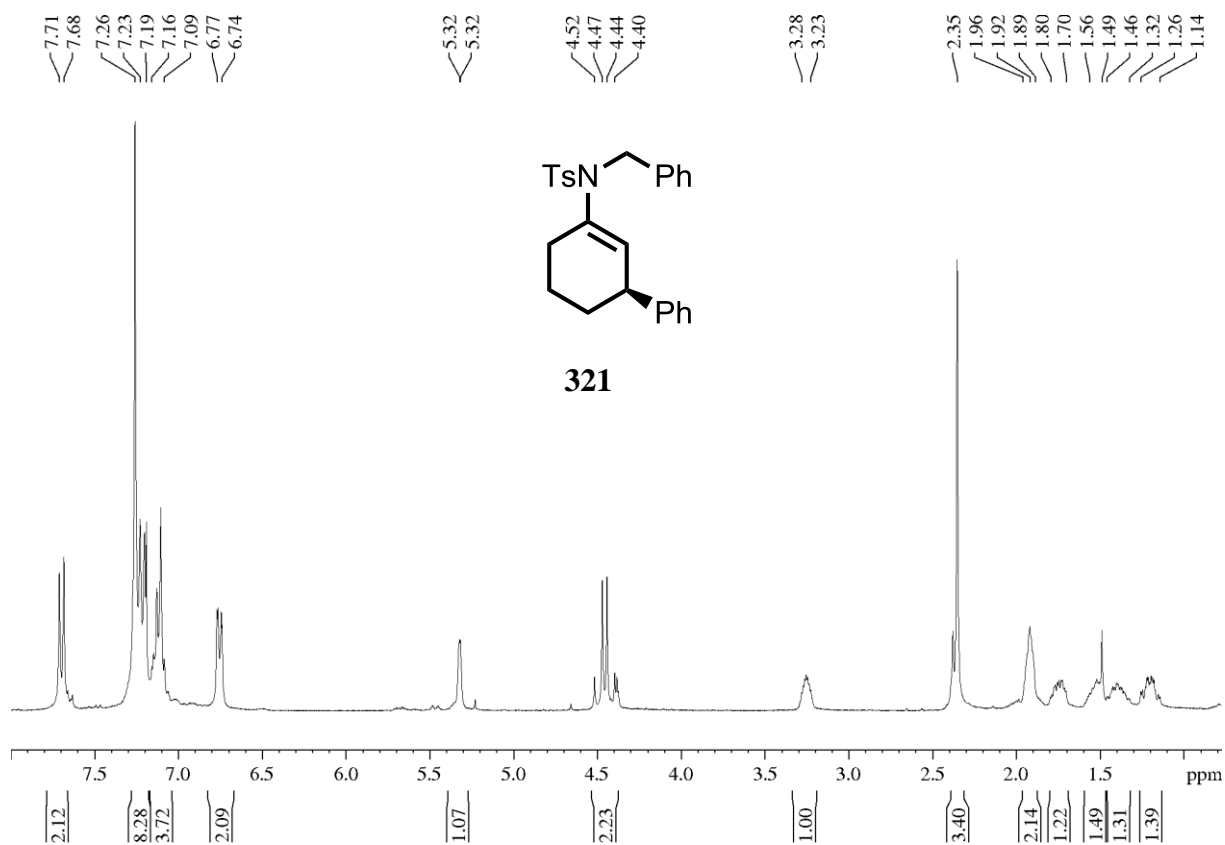










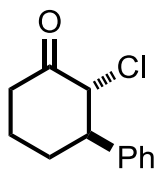




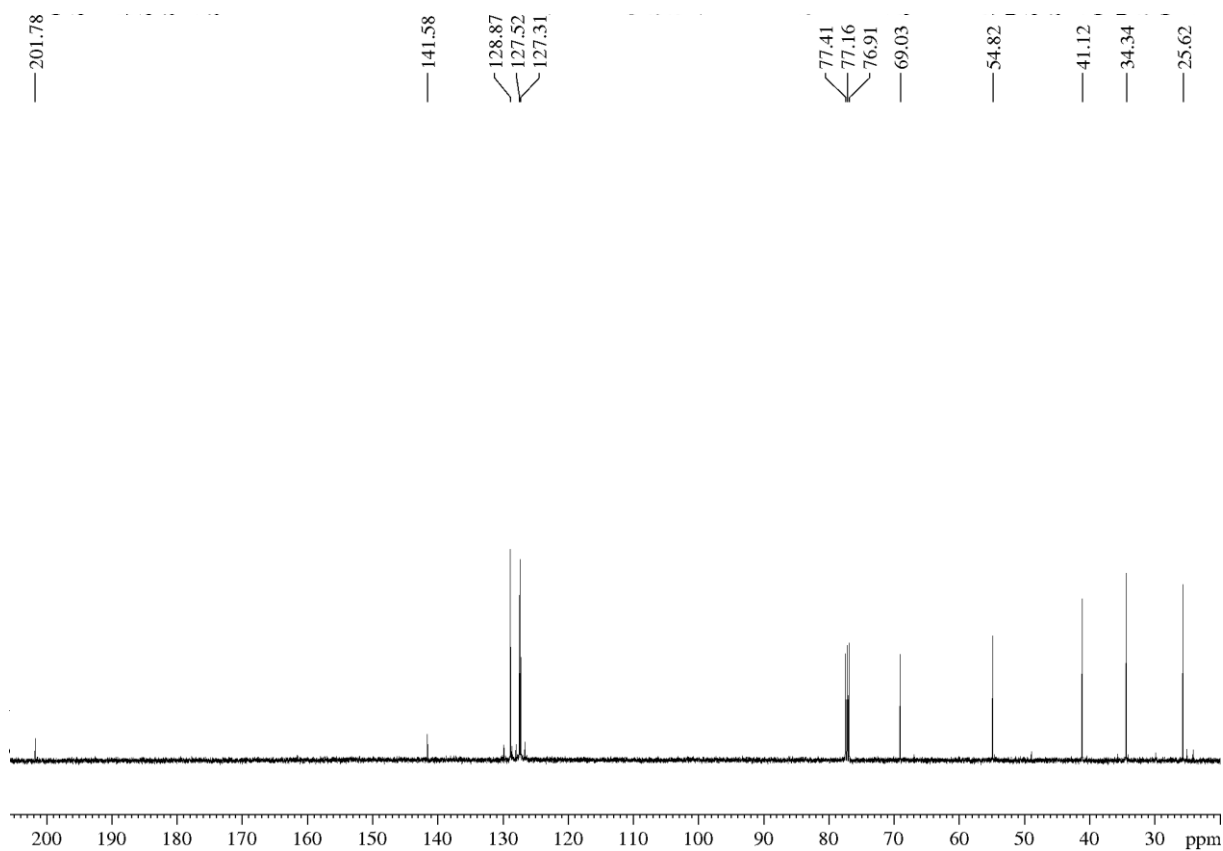
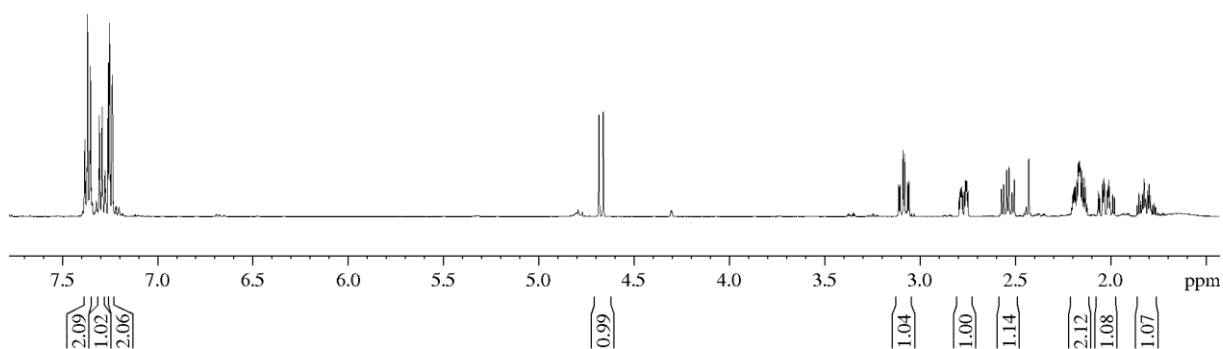
7.38  
7.37  
7.35  
7.31  
7.29  
7.26  
7.26  
7.24

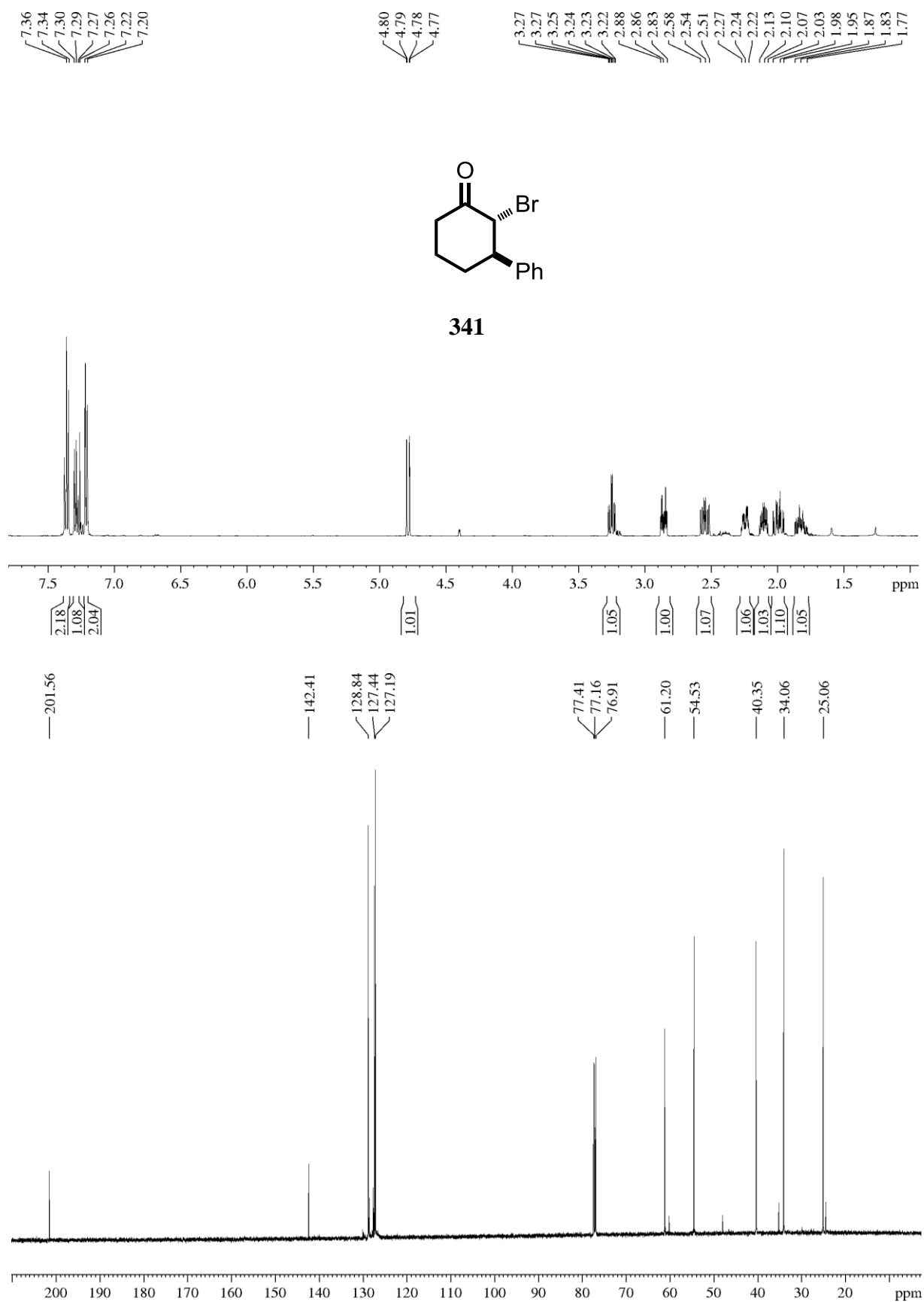
4.69  
4.68  
4.66  
4.66

3.11  
3.11  
3.09  
3.08  
3.07  
3.06  
2.80  
2.78  
2.77  
2.75  
2.57  
2.54  
2.53  
2.51  
2.20  
2.17  
2.12  
2.07  
2.03  
1.98



340

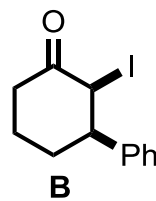
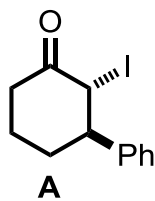




7.38  
7.26  
7.13

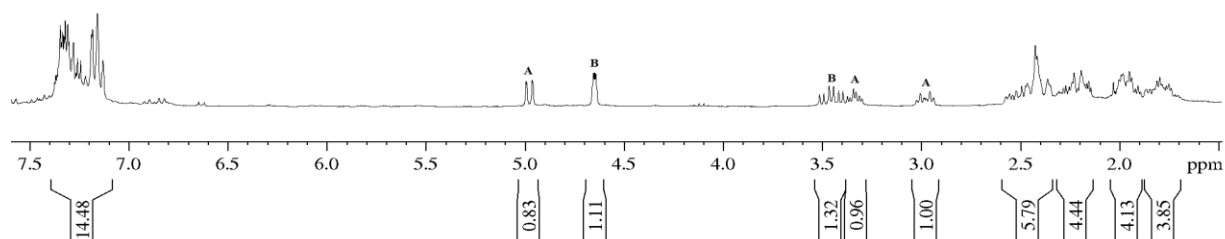
5.00  
4.99  
4.96  
4.66  
4.65  
4.64

3.51  
3.49  
3.47  
3.44  
3.42  
3.40  
3.37  
3.34  
3.30  
3.03  
2.98  
2.94  
2.57  
2.43  
2.35  
2.31  
2.14  
2.03  
1.89  
1.87  
1.74



*trans*-**342**

*cis*-**342**

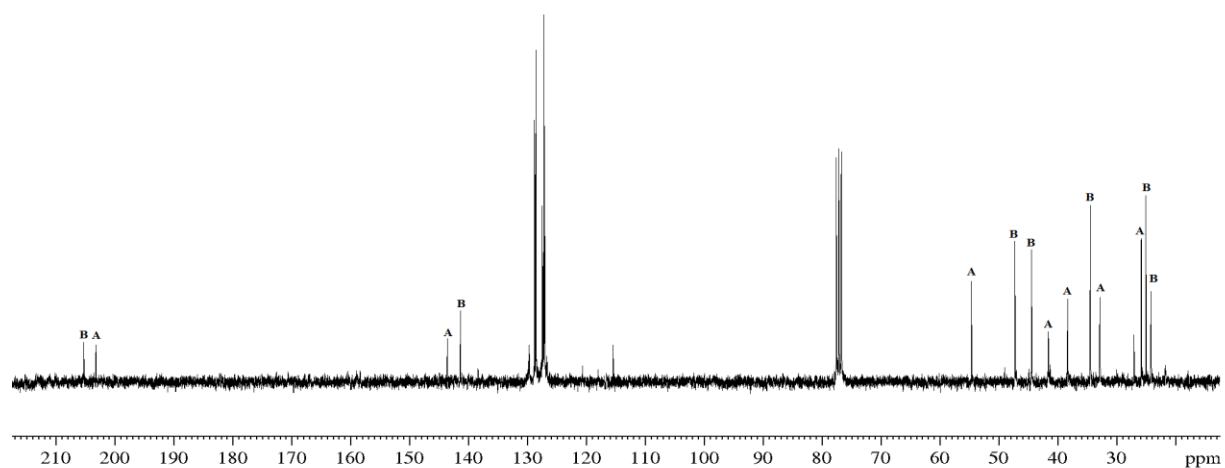


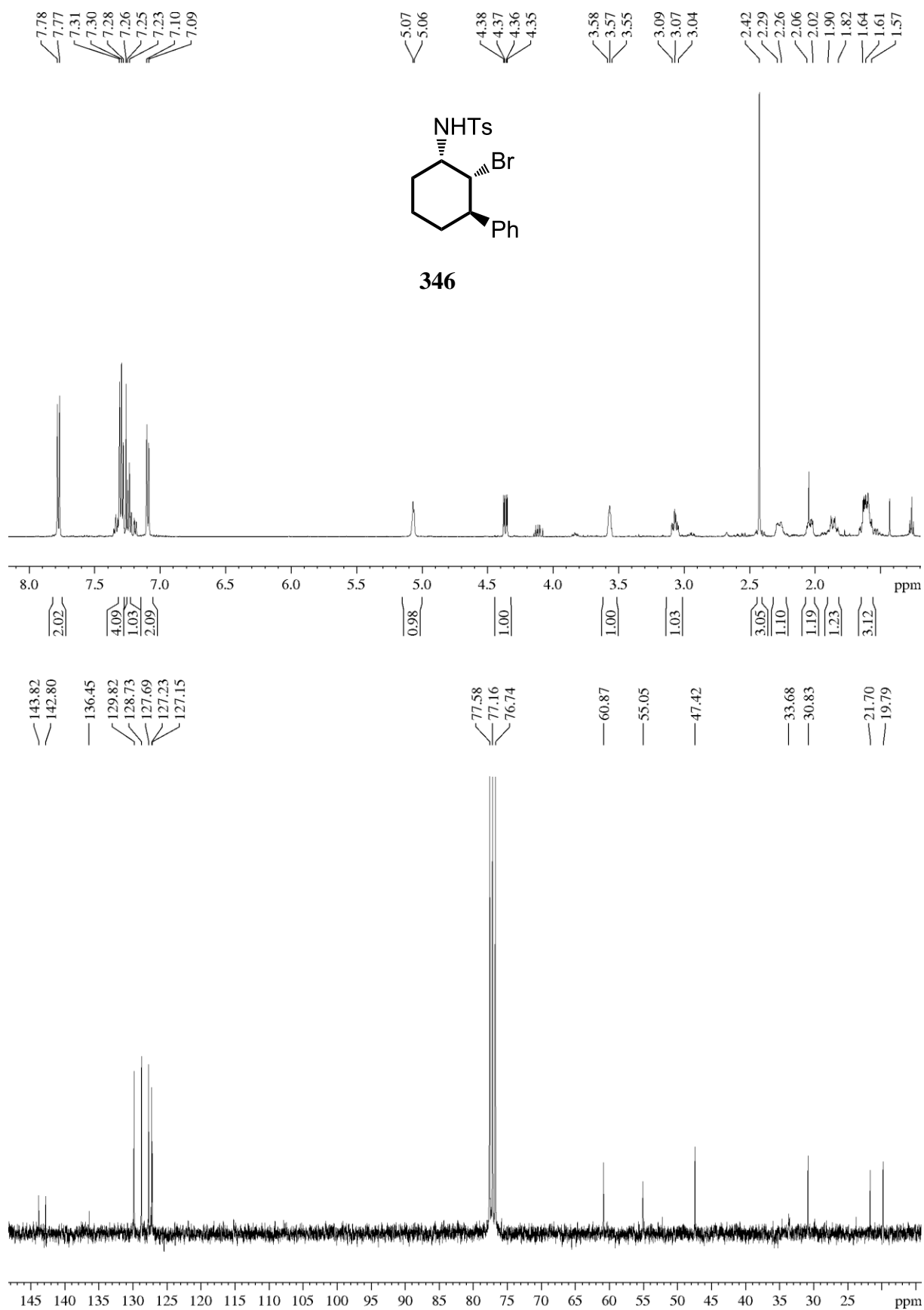
205.33  
203.26

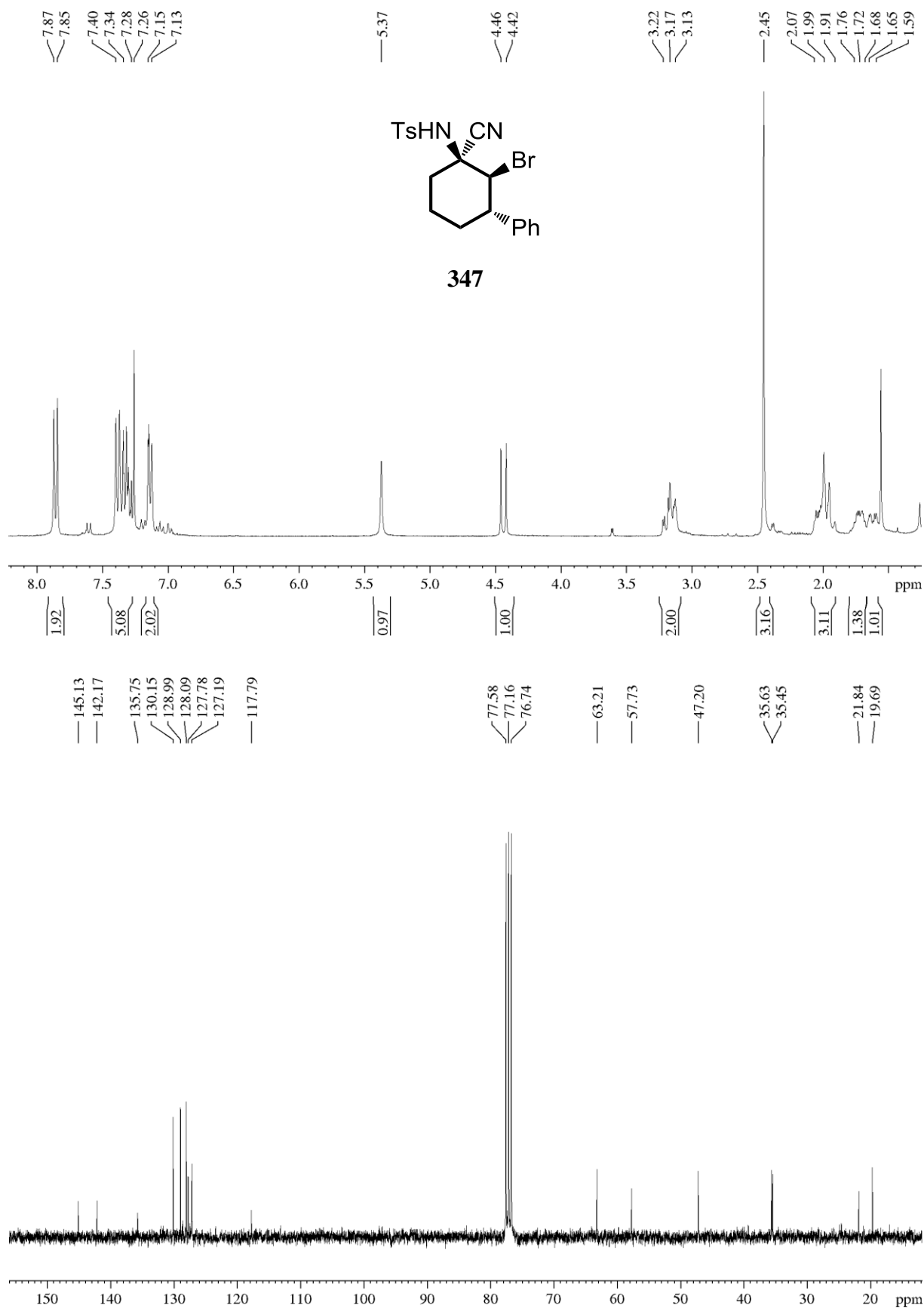
143.62  
141.39  
128.80  
128.58  
127.49  
127.35  
127.21  
127.11

77.58  
77.16  
76.74

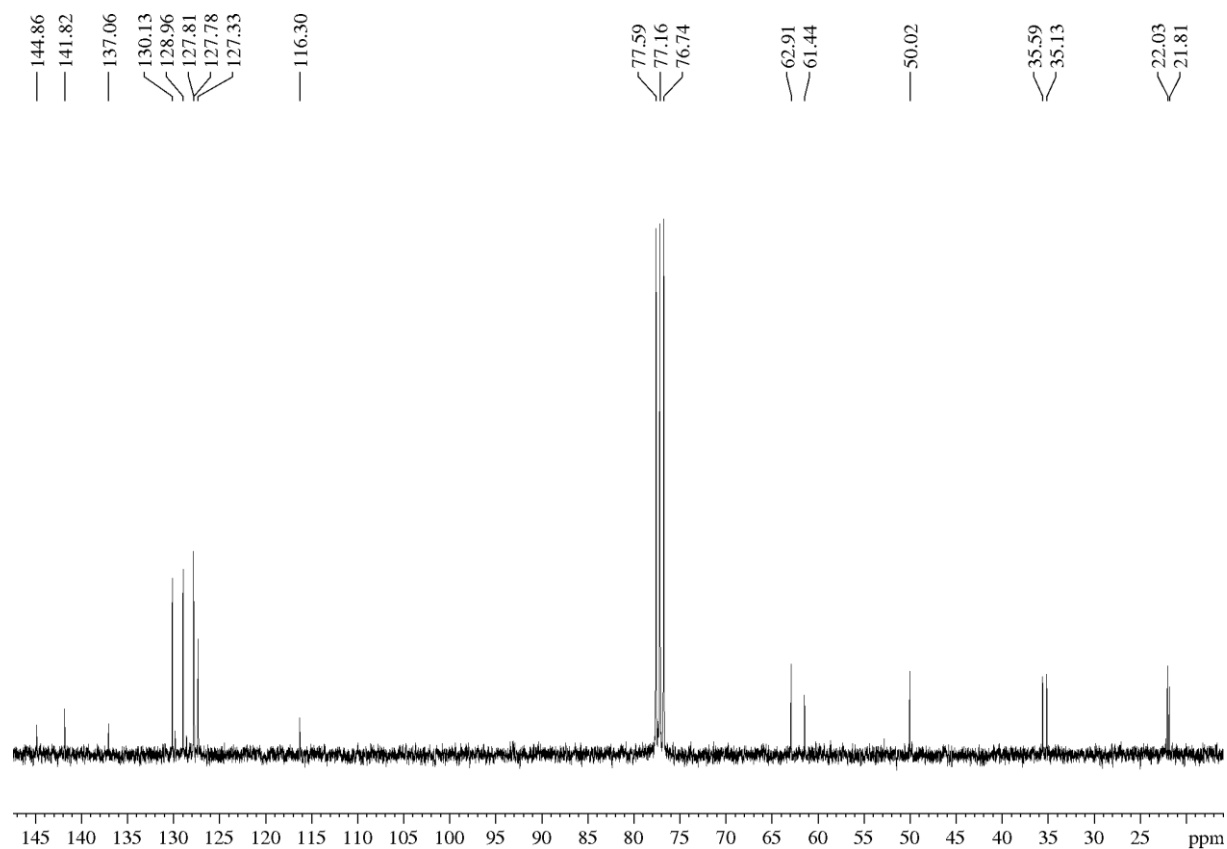
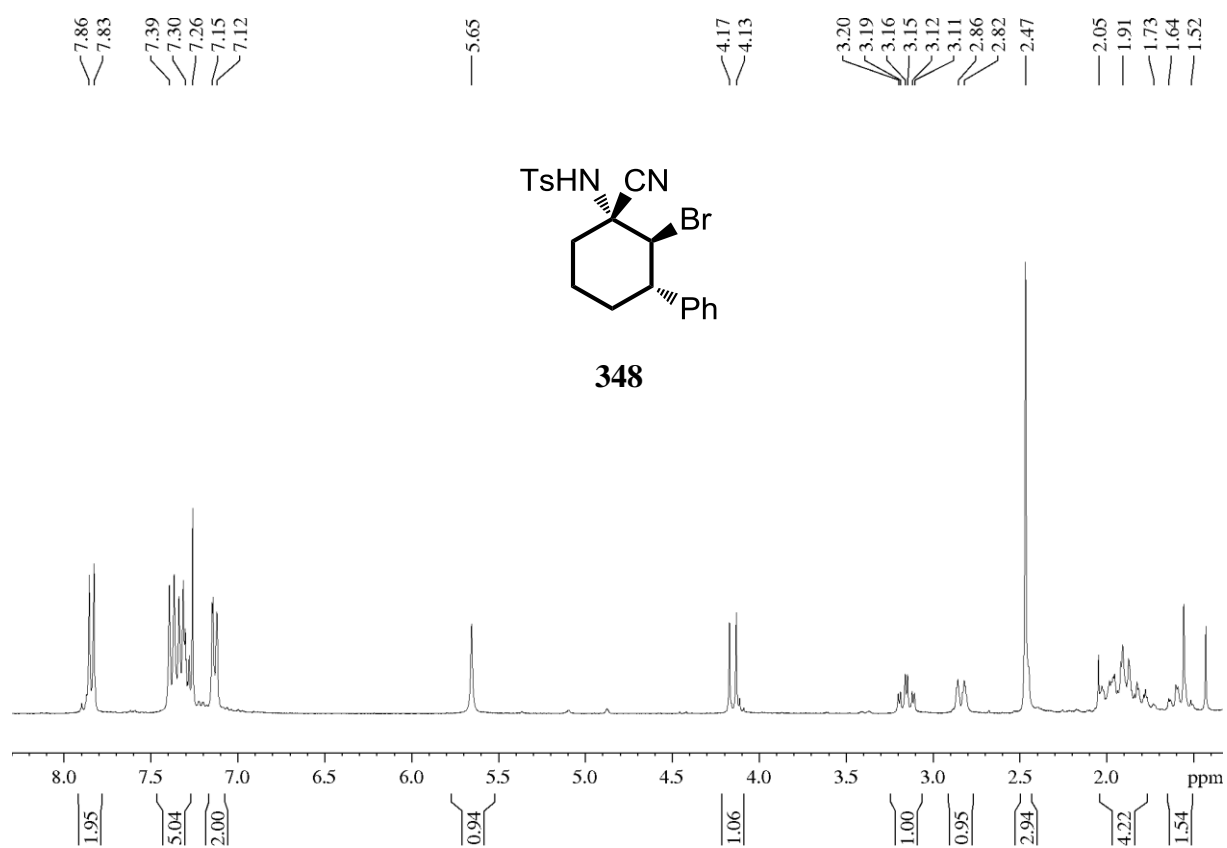
54.64  
47.26  
44.44  
41.58  
38.31  
34.47  
32.84  
27.04  
25.81  
25.03  
24.16

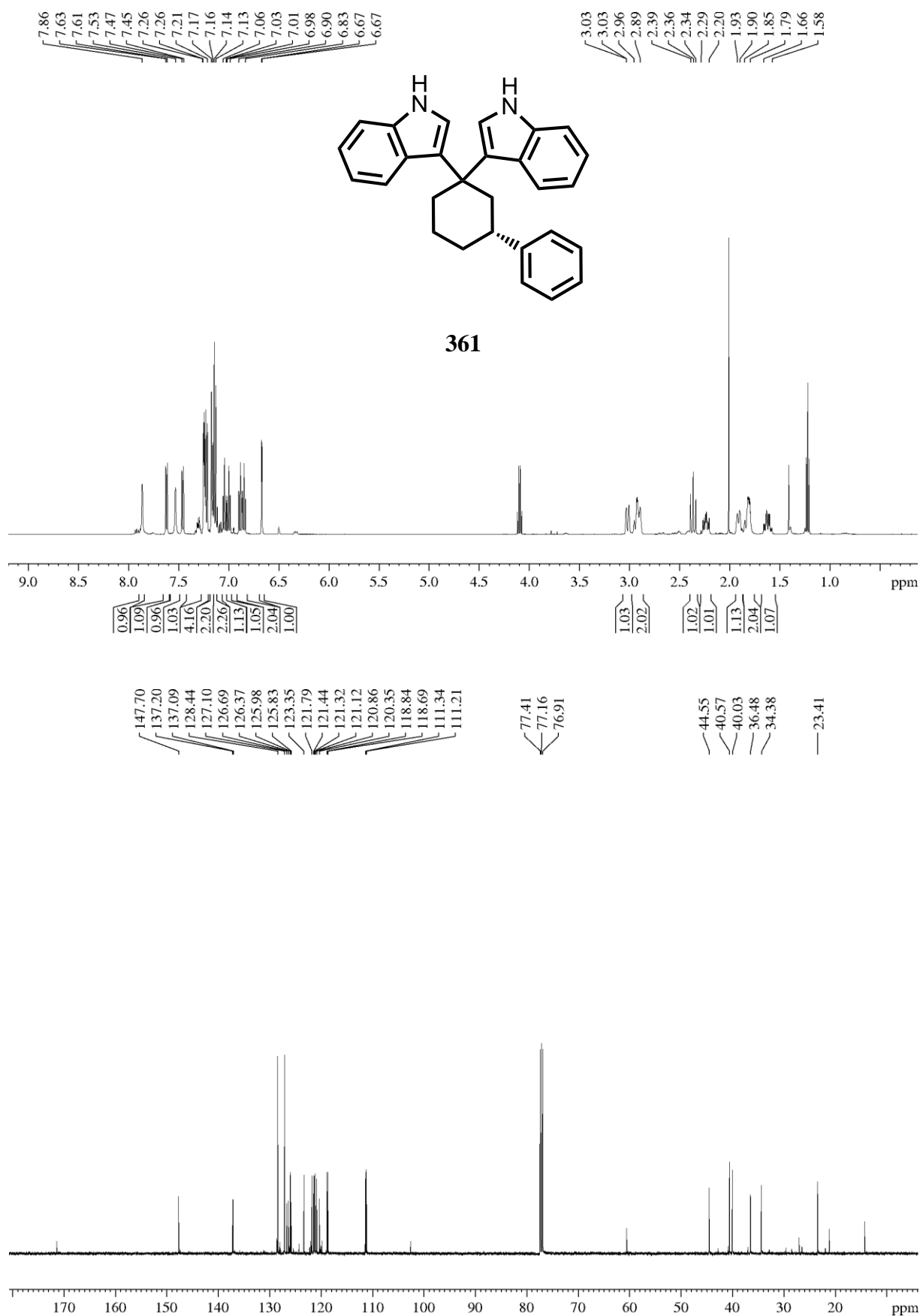


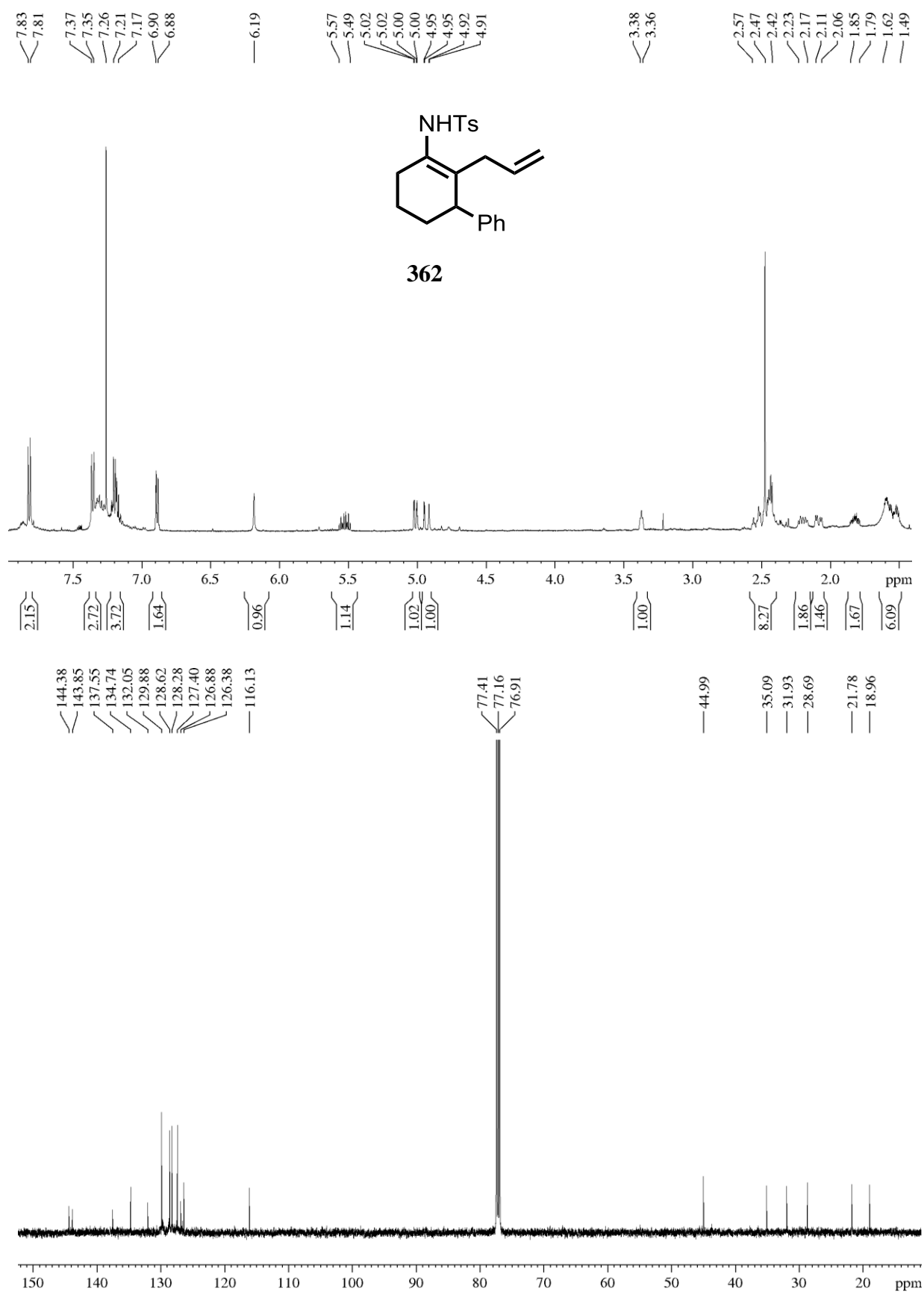


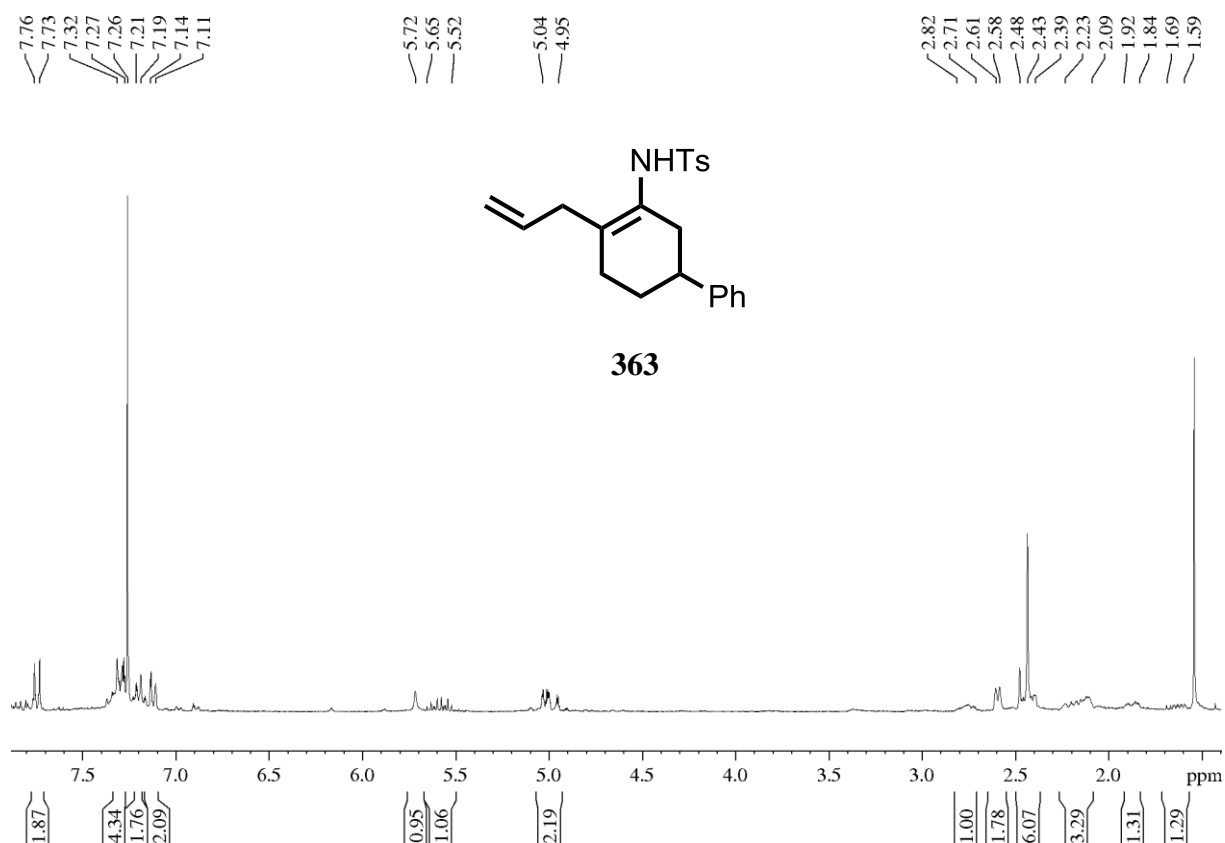


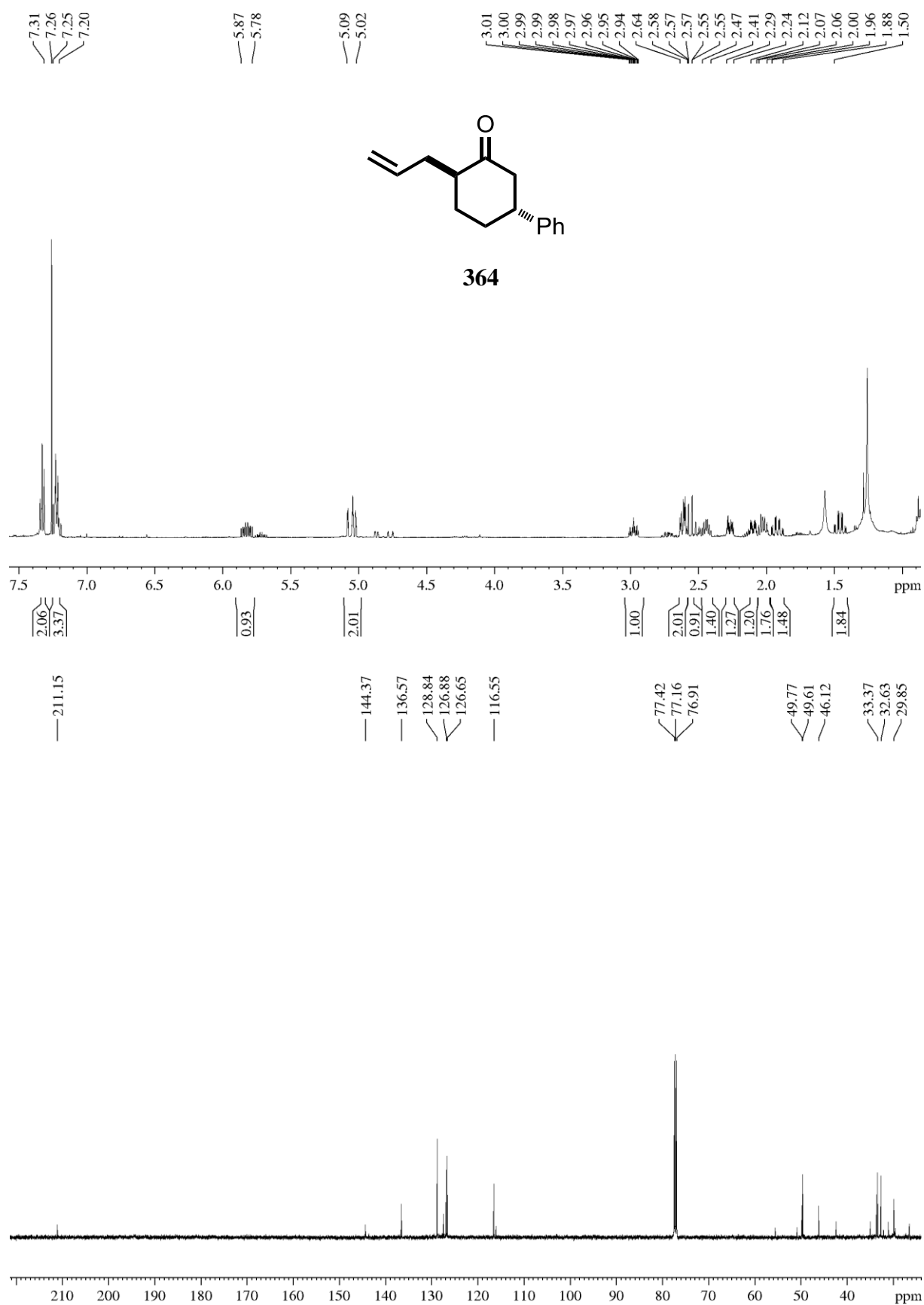










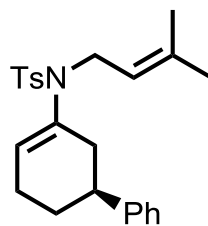


7.72  
7.70  
7.31  
7.27  
7.26  
7.25  
7.23  
7.21  
7.18  
7.16  
7.15

5.52  
5.52  
5.51  
5.17  
5.16  
5.14

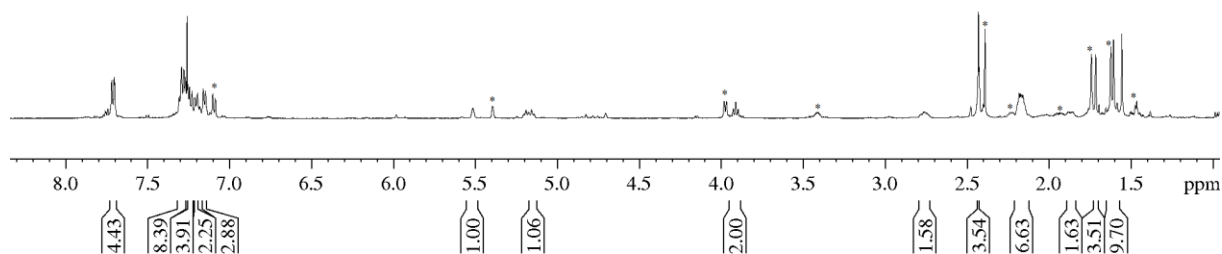
3.93  
3.90

2.79  
2.73  
2.43  
2.20  
2.15  
1.88  
1.84  
1.71  
1.64  
1.61  
1.58



**379**

\* signals belonging to **319**



## H. Kristallographische Daten

Table A. Crystal data and structure refinement for **180**.

### Crystal data:

Habitus, colour	prism, colourless	
Crystal size	0.204 x 0.058 x 0.037 mm <sup>3</sup>	
Crystal system	Triclinic	
Space group	P -1	Z = 2
Unit cell dimensions	a = 8.6660(12) Å	$\alpha = 80.695(4)^\circ$ .
	b = 10.4861(13) Å	$\beta = 87.770(4)^\circ$ .
	c = 14.877(2) Å	$\gamma = 72.767(4)^\circ$ .
Volume	1274.2(3) Å <sup>3</sup>	
Cell determination	2155 peaks with Theta 2.5 to 24.4°.	
Empirical formula	C <sub>30</sub> H <sub>31</sub> N O <sub>2</sub> S	
Formula weight	469.62	
Density (calculated)	1.224 Mg/m <sup>3</sup>	
Absorption coefficient	0.154 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	500	

### Data collection:

Diffractometer type	Bruker D8 QUEST area detector
Wavelength	0.71073 Å
Temperature	100(2) K
Theta range for data collection	2.295 to 25.500°.
Index ranges	-10 ≤ h ≤ 10, -12 ≤ k ≤ 12, -18 ≤ l ≤ 18
Data collection software	BRUKER APEX II
Cell refinement software	SAINT V8.32B (Bruker AXS Inc., 2013)
Data reduction software	SAINT V8.32B (Bruker AXS Inc., 2013)

### Solution and refinement:

Reflections collected	19300
Independent reflections	4741 [R(int) = 0.1035]
Completeness to theta = 25.242°	99.9 %
Observed reflections	2795 [I > 2(I)]

# Kristallographische Daten

Reflections used for refinement	4741
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.99 and 0.87
Largest diff. peak and hole	0.356 and -0.317 e.Å <sup>-3</sup>
Solution	direct/ difmap
Refinement	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Treatment of hydrogen atoms	mixed, mixed
Programs used	SHELXS-97 (Sheldrick, 2008) SHELXL-2013 (Sheldrick, 2013) DIAMOND (Crystal Impact)
Data / restraints / parameters	4741 / 62 / 353
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.014
R index (all data)	wR2 = 0.1286
R index conventional [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0612

Table B. Atomic coordinates and equivalent isotropic displacement parameters (Å<sup>2</sup>) for **180**. U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized U<sup>ij</sup> tensor.

x	y	z	U(eq)	Occupancy	
C1	0.1076(4)	0.7417(3)	0.3483(2)	0.0422(9)	1
C2	0.1635(6)	0.6655(6)	0.2659(4)	0.0328(13)	0.706(5)
C3	0.0123(6)	0.6289(5)	0.2262(4)	0.0335(12)	0.706(5)
C4	0.0865(4)	0.5374(5)	0.1557(2)	0.0585(11)	1
C5	0.0707(5)	0.4120(5)	0.1715(3)	0.0662(12)	1
C6	0.1313(5)	0.3218(5)	0.1130(3)	0.0707(13)	1
C7	0.2123(4)	0.3593(5)	0.0359(3)	0.0663(13)	1
C8	0.2327(5)	0.4855(5)	0.0160(3)	0.0686(13)	1
C9	0.1685(5)	0.5769(4)	0.0768(3)	0.0677(12)	1
C10	0.1053(9)	0.1934(7)	0.1308(4)	0.091(2)	0.706(5)
C11	0.3274(7)	0.5337(7)	-0.0689(4)	0.083(2)	0.706(5)



# Kristallographische Daten

C12	0.1129(19)	0.6390(18)	0.2862(11)	0.044(3)	0.294(5)
C13	0.0604(19)	0.6695(16)	0.2090(11)	0.049(3)	0.294(5)
C14	-0.1117(5)	0.7617(4)	0.1831(2)	0.0505(9)	1
C15	-0.2676(5)	0.7590(5)	0.1924(3)	0.0715(12)	1
C16	-0.3956(5)	0.8638(5)	0.1576(3)	0.0809(14)	1
C17	-0.3693(5)	0.9785(5)	0.1109(3)	0.0708(13)	1
C18	-0.2145(6)	0.9872(4)	0.1008(3)	0.0703(12)	1
C19	-0.0863(5)	0.8770(4)	0.1374(3)	0.0641(11)	1
C20	-0.5635(12)	0.8268(14)	0.1470(8)	0.057(4)	0.294(5)
C21	-0.1823(18)	1.1058(14)	0.0681(10)	0.079(5)	0.294(5)
C22	0.2477(4)	0.7835(3)	0.37505(19)	0.0339(7)	1
C23	0.2455(4)	0.9183(3)	0.3556(2)	0.0433(9)	1
C24	0.3739(4)	0.9581(3)	0.3800(2)	0.0523(10)	1
C25	0.5066(4)	0.8652(3)	0.4239(2)	0.0468(9)	1
C26	0.5105(4)	0.7314(3)	0.4428(2)	0.0369(8)	1
C27	0.3832(4)	0.6906(3)	0.41853(19)	0.0327(7)	1
C28	0.1258(3)	0.7177(3)	0.58566(19)	0.0281(7)	1
C29	0.1518(3)	0.8375(3)	0.5981(2)	0.0319(7)	1
C30	0.2790(4)	0.8336(3)	0.6523(2)	0.0349(8)	1
C31	0.3834(4)	0.7125(3)	0.69350(19)	0.0340(7)	1
C32	0.3545(4)	0.5933(3)	0.6801(2)	0.0348(8)	1
C33	0.2276(4)	0.5949(3)	0.6267(2)	0.0320(7)	1
C34	0.5267(4)	0.7089(3)	0.7481(2)	0.0508(9)	1
N1	0.0437(3)	0.6618(3)	0.4232(2)	0.0409(8)	1
O1	-0.1131(2)	0.62709(19)	0.55940(17)	0.0482(6)	1
O2	-0.1226(2)	0.85887(18)	0.48650(16)	0.0450(6)	1
S1	-0.03229(9)	0.72085(7)	0.51365(6)	0.0383(2)	1

Table A. Crystal data and structure refinement for **204**.

Crystal data:

Habitus, colour	block, colourless
Crystal size	0.419 x 0.308 x 0.233 mm <sup>3</sup>
Crystal system	Monoclinic
Space group	P 2 <sub>1</sub> Z = 4
Unit cell dimensions	a = 9.7698(3) Å              α = 90°.
	b = 9.3309(3) Å              β = 99.964(2)°.
	c = 20.5037(7) Å            γ = 90°.
Volume	1840.95(10) Å <sup>3</sup>
Cell determination	9962 peaks with Theta 2.4 to 27.6°.
Empirical formula	C <sub>20</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>2</sub> S
Formula weight	343.47
Density (calculated)	1.239 Mg/m <sup>3</sup>
Absorption coefficient	0.187 mm <sup>-1</sup>
F(000)	736

Data collection:

Diffractometer type	Bruker D8 QUEST area detector
Wavelength	0.71073 Å
Temperature	100(2) K
Theta range for data collection	2.404 to 25.497°.
Index ranges	-11 ≤ h ≤ 11, -11 ≤ k ≤ 11, -24 ≤ l ≤ 24
Data collection software	BRUKER APEX II
Cell refinement software	SAINT V8.32B (Bruker AXS Inc., 2013)
Data reduction software	SAINT V8.32B (Bruker AXS Inc., 2013)

Solution and refinement:

Reflections collected	35235
Independent reflections	6850 [R(int) = 0.0394]
Completeness to theta = 25.242°	99.9 %
Observed reflections	6624[II > 2(I)]
Reflections used for refinement	6850

Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.96 and 0.88
Flack parameter (absolute struct.)	0.037(17)
Largest diff. peak and hole	0.246 and -0.244 e.Å <sup>-3</sup>
Solution	direct/ difmap
Refinement	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Treatment of hydrogen atoms	CH constr., NH refined
Programs used	SHELXS-97 (Sheldrick, 2008) SHELXL-2013 (Sheldrick, 2013) DIAMOND (Crystal Impact)
Data / restraints / parameters	6850 / 1 / 445
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.060
R index (all data)	wR2 = 0.0670
R index conventional [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0267

Table B. Atomic coordinates and equivalent isotropic displacement parameters (Å<sup>2</sup>) for **204**. U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized U<sup>ij</sup> tensor.

	x	y	z	U(eq)	Occupancy
C1	0.1935(2)	0.5859(2)	0.53212(10)	0.0154(4)	1
C2	0.2705(2)	0.5217(2)	0.59696(10)	0.0165(4)	1
C3	0.4065(2)	0.6031(2)	0.62164(10)	0.0167(4)	1
C4	0.4980(2)	0.6017(3)	0.56847(10)	0.0179(4)	1
C5	0.4224(2)	0.6643(2)	0.50302(11)	0.0180(5)	1
C6	0.2866(2)	0.5845(2)	0.47967(11)	0.0180(5)	1
C7	0.4740(2)	0.5446(3)	0.68873(10)	0.0183(4)	1
C8	0.4087(3)	0.5671(3)	0.74333(11)	0.0235(5)	1
C9	0.4624(3)	0.5109(3)	0.80503(12)	0.0301(6)	1
C10	0.5834(3)	0.4304(3)	0.81342(12)	0.0282(5)	1
C11	0.6502(2)	0.4091(3)	0.76013(12)	0.0252(5)	1
C12	0.5964(2)	0.4649(2)	0.69825(11)	0.0200(5)	1
C13	0.5150(2)	0.6606(3)	0.45060(11)	0.0230(5)	1
C14	-0.0584(2)	0.4982(2)	0.61642(11)	0.0161(4)	1

# Kristallographische Daten

C15	-0.0519(2)	0.6036(3)	0.66431(11)	0.0205(5)	1
C16	-0.0209(2)	0.5636(3)	0.73080(12)	0.0257(6)	1
C17	0.0047(2)	0.4211(3)	0.74922(11)	0.0273(5)	1
C18	-0.0054(2)	0.3173(3)	0.69985(12)	0.0242(5)	1
C19	-0.0360(2)	0.3551(3)	0.63360(12)	0.0200(5)	1
C20	0.0426(3)	0.3797(4)	0.82132(13)	0.0431(8)	1
C21	0.1531(2)	0.8943(2)	0.95360(10)	0.0163(4)	1
C22	0.1636(2)	0.9712(2)	0.88886(10)	0.0181(5)	1
C23	0.2631(2)	0.8943(2)	0.85097(10)	0.0180(5)	1
C24	0.4069(2)	0.8787(3)	0.89412(11)	0.0189(5)	1
C25	0.3988(2)	0.8006(3)	0.95902(11)	0.0198(5)	1
C26	0.2966(2)	0.8766(3)	0.99608(11)	0.0198(5)	1
C27	0.2645(2)	0.9670(3)	0.78485(11)	0.0187(5)	1
C28	0.3327(2)	1.0955(3)	0.77987(11)	0.0226(5)	1
C29	0.3288(3)	1.1619(3)	0.71879(12)	0.0253(5)	1
C30	0.2571(2)	1.0994(3)	0.66188(11)	0.0245(5)	1
C31	0.1888(3)	0.9713(3)	0.66607(12)	0.0264(5)	1
C32	0.1924(2)	0.9064(3)	0.72708(11)	0.0231(5)	1
C33	0.5415(2)	0.7889(3)	1.00289(13)	0.0288(6)	1
C34	-0.1797(2)	0.9140(3)	0.90973(10)	0.0172(4)	1
C35	-0.1958(2)	0.7847(3)	0.87641(12)	0.0200(5)	1
C36	-0.2583(2)	0.7824(3)	0.81007(12)	0.0220(5)	1
C37	-0.3051(2)	0.9082(3)	0.77708(11)	0.0237(5)	1
C38	-0.2893(3)	1.0362(3)	0.81214(12)	0.0276(5)	1
C39	-0.2269(3)	1.0408(3)	0.87773(12)	0.0243(5)	1
C40	-0.3742(3)	0.9051(3)	0.70547(13)	0.0354(6)	1
N1	0.06326(19)	0.5090(2)	0.50591(9)	0.0163(4)	1
N2	0.0639(2)	0.9754(2)	0.99192(9)	0.0185(4)	1
O1	-0.18234(16)	0.44946(17)	0.49598(7)	0.0202(3)	1
O2	-0.10181(16)	0.69665(17)	0.52707(8)	0.0211(4)	1
O3	-0.08758(16)	0.78016(17)	1.01892(8)	0.0197(3)	1
O4	-0.15677(17)	1.03475(19)	1.02583(8)	0.0231(3)	1
S1	-0.08063(5)	0.54426(6)	0.53151(2)	0.01503(12)	1

# Kristallographische Daten

---

S2	-0.09340(6)	0.92351(6)	0.99274(2)	0.01651(12)	1
----	-------------	------------	------------	-------------	---

## **Danksagung**

An der Entstehung dieser Arbeit haben eine Reihe von Personen einen entscheidenden Anteil. Daher ein herzliches Danke vorne weg!

Zuallererst danke ich Herrn Prof. Dr. Paultheo von Zezschwitz für die Aufnahme in seine Arbeitsgruppe, seine interessante Aufgabenstellung, die gute Betreuung und nicht zuletzt für seine finanzielle Unterstützung.

Herrn Prof. Dr. Gerhard Hilt danke ich für die Übernahme des Zweitgutachtens.

Ich bedanke mich bei den analytischen Serviceabteilungen der Philipps-Universität Marburg. Den Mitarbeitern der Massenspektrometrie und der Elementaranalytik Dr. Uwe Linne, Jan Bamberger, Martina Gerlach, Tina Krieg, Heike Mallinger, Yvonne Ullrich und Anna-Lena Hemer danke ich für die Aufnahme der Massenspektren, sowie den Mitarbeitern der NMR-Abteilung Dr. Xiulan Xie, Dr. Ronald Wagner, Gert Häde und Cornelia Mischke danke ich für die Aufnahme der NMR-Spektren an den Hochfeldgeräten.

Den aktuellen und ehemaligen Mitgliedern des AK 42: Anja Fischer, Fabian Fischer, Florian Hett, Andreas Kolb, Christian Heinrich Müller, Christopher Pfaff, Mathis Rink, Christian Schüttler und Johannes Westmeier danke ich für die angenehme Zusammenarbeit, die freundliche Arbeitsatmosphäre und die wunderschöne Zeit mit vielen unvergesslichen Momenten im und außerhalb vom Labor.

Ein besonderer Dank geht an Christian Heinrich Müller, der mich durch die zahlreichen fachlichen und weniger fachlichen Diskussionen als seine "Bachelorette" durch einen Großteil meines Studiums an dieser Universität begleitet hat. Vor allem die wunderbaren Ausflüge mit unserem Picknickkorb werde ich nicht vergessen. Danke für alles.

Ein dicker Dank geht noch einmal an die aktuellen Mitarbeiter Christopher Pfaff, Fabian Fischer und Christian Heinrich Müller, sowie an das „adoptierte“ Arbeitsgruppenmitglied Jan Reutzel für das Korrekturlesen dieser Arbeit.

Meinen Bachelor- und Vertiefungsstudenten Emre Babaoglu, Florian Faulenbach, Dennis Klee, Corinna Kohlmeyer, Lucas Millbrodt, Isabelle Schmartz und Bo Zhang danke ich für ihre Arbeitsbereitschaft und Motivation innerhalb ihrer Projektzeit.

Ein weiterer Dank geht an meine Freunde außerhalb der Universität. Insbesondere bei Jenny und Jens Kampmann, sowie bei Daniela Molnar, Theresa Gerhard, Susanne Schubert, meiner Dartmannschaft und vielen mehr möchte ich mich herzlich dafür bedanken, dass sie mich immer wieder aus dem stressigen Arbeitsalltag herausholten.

Ein wichtiger Teil meines Lebens ist der Handball. Darum darf eines in dieser Danksagung nicht fehlen. Ein riesen Dank geht an meine Mannschaft. Ihr seid einfach die Besten! Nicht nur, dass ihr des Öfteren meine schlechte Laune ertragt, ihr schafft es immer wieder einen zum Lachen zu bringen und sorgt somit für unvergessliche Momente. Ich bin froh ein Teil eurer Mannschaft zu sein!

Meiner Familie danke ich für die finanzielle, materielle und moralische Unterstützung während meines gesamten Studiums und der Promotion, die es mir erlaubt hat so weit zu kommen. Danke für euer Vertrauen, eure Ermutigungen und euer Verständnis.

Michael Schubert danke ich für die großartige Unterstützung und den bedingungslosen Rückhalt, die mir viel Kraft und das nötige Durchhaltevermögen geben hat. Ohne dich hätte ich das alles nicht geschafft!

## Wissenschaftlicher Werdegang

Diese Seite enthält persönliche Daten und ist daher nicht Teil der Online-Veröffentlichung.

## Wissenschaftliche Publikationen

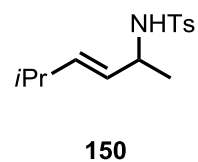
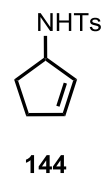
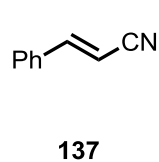
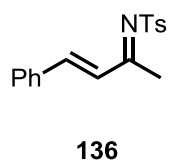
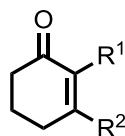
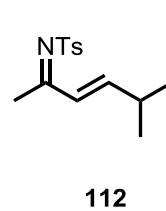
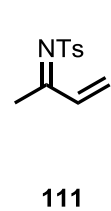
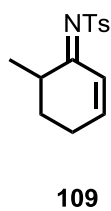
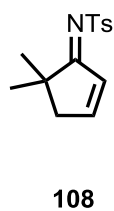
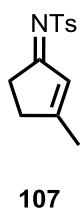
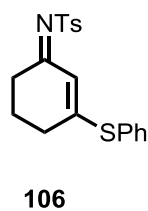
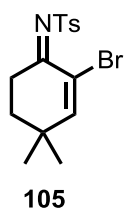
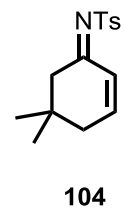
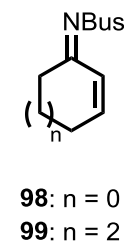
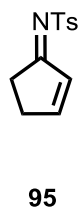
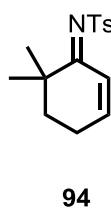
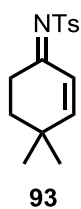
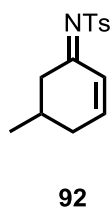
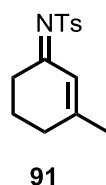
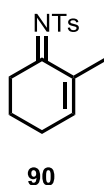
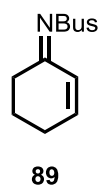
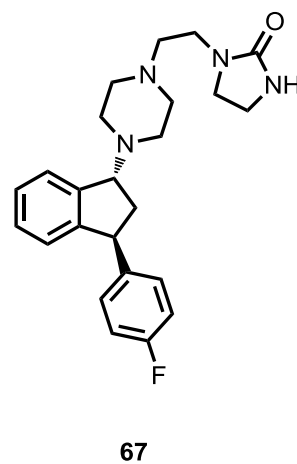
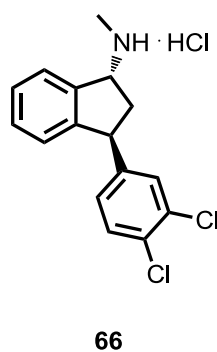
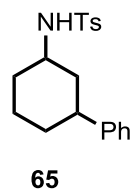
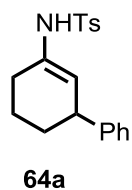
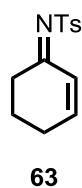
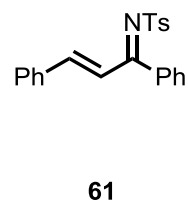
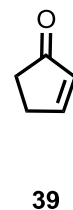
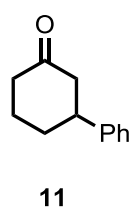
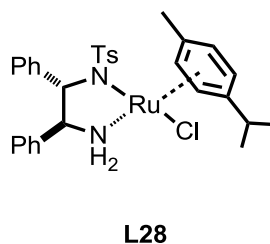
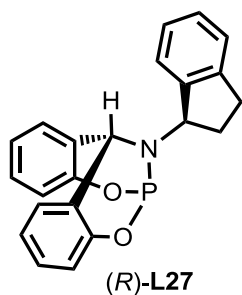
„Rhodium-Catalyzed Enantioselective Addition of Organoaluminum Reagents to *N*-Tosyl Ketimines" S. Hirner, A. Kolb, J. Westmeier, S. Gebhardt, S. Middel, K. Harms, P. von Zezschwitz, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3162-3165.

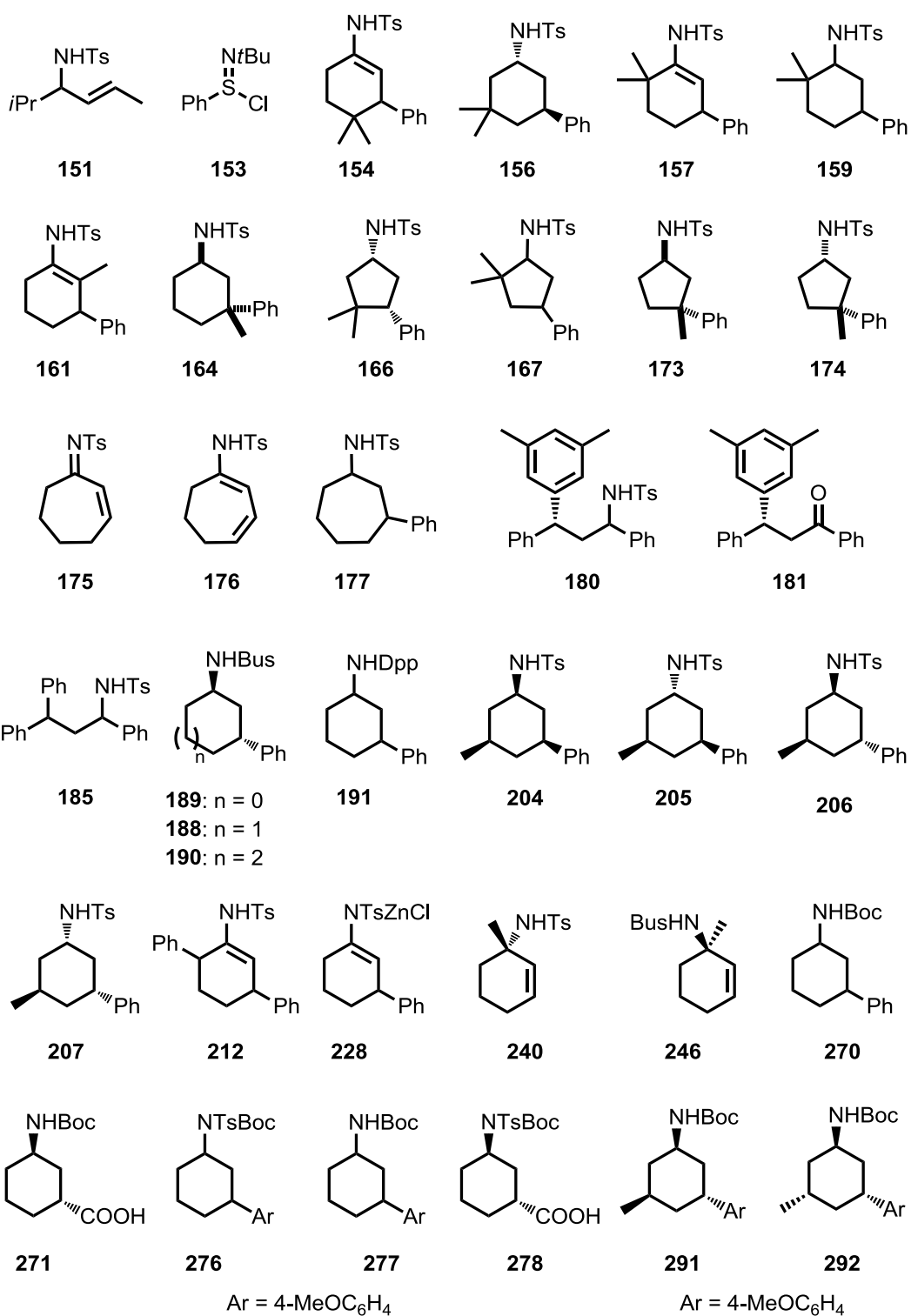
„Convenient Access to Cycloalk-2-enone-Derived *N*-Sulfonyl Imines" S. Hirner, J. Westmeier, S. Gebhardt, C. H. Müller, P. von Zezschwitz, *Synlett* **2014**, *25*, 1697-1700.

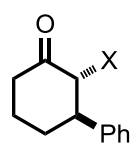
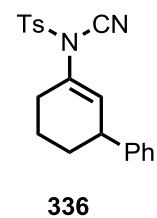
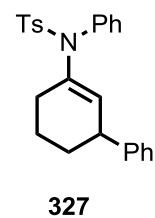
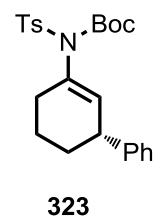
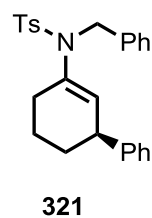
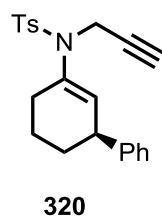
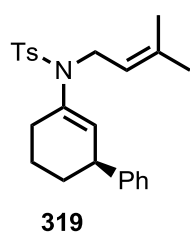
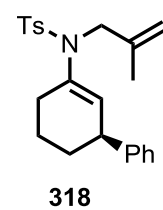
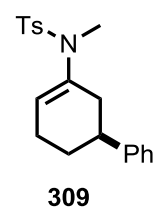
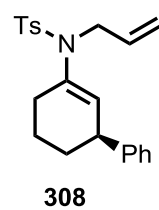
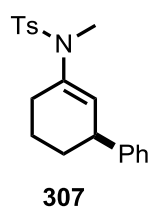
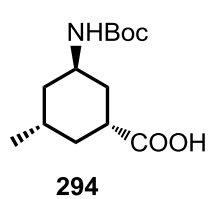
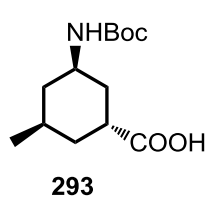
„Enantioselective Preparation of 3-Arylcycloalkylamines by Rhodium-Catalyzed 1,4-Addition and Subsequent Stereodivergent Reduction" S. Gebhardt, C. H. Müller, J. Westmeier, K. Harms, P. von Zezschwitz, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 507-514.



In der Zusammenfassung erwähnte Verbindungen







**341: X = Br**  
**342: X = I**

